ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Dulsevia – Дулсевиа 30 mg тврди гастрорезистентни капсули
Dulsevia – Дулсевиа 60 mg тврди гастрорезистентни капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја тврда гастрорезистентна капсула содржи 30 mg дулоксетин (во облик на дулоксетин хидрохлорид)
Секоја тврда гастрорезистентна капсула содржи 60 mg дулоксетин (во облик на дулоксетин хидрохлорид)

Ексципиенси со познато дејство: сахароза
Секоја тврда гастрорезистентна капсула од 30 mg содржи 34 mg сахароза.
Секоја тврда гастрорезистентна капсула од 60 mg содржи 68 mg сахароза.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврди гастрорезистентни капсули

30 mg: Бели до малку обоени пелети во тврда желатинска капсула, со димензија 3 (должина на капсулата: приближно 16 mm). Телото на капсулата е со бела боја а капачето е темно сино. На телото на капсулата има отпечатено ознака 30 со црна боја.
60 mg: Бели до малку обоени пелети во тврда желатинска капсула, со димензија 1 (должина на капсулата: приближно 19 mm). Телото на капсулата е со жолто зелена боја а капачето е темно сино. На телото на капсулата има отпечатено ознака 60 со црна боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на големо депресивно растројство.
Третман на болка при дијабетична периферна невропатија.
Третман на генерализирано анксиозно растројство.

Лекот Дулсевиа е индициран кај возрасни лица.
За дополнителни информации погледнете во точка 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање
Големо депресивно растројство
Почетната и препорачаната доза на одржување е 60 mg еднаш дневно со или без храна. Дозите над 60 mg еднаш дневно, до максимална доза од 120 mg на ден биле оценувани од аспект на безбедноста во клиничките испитувања. Сепак, не постојат клинички докази кои сугерираат дека пациентите кои не одговараат на првичната препорачана доза може да имаат корист од зголемување на дозата.

Терапевтскиот одговор обично може да се види по 2-4 недели од третманот.

По консолидација на одговорот на антидепресивот, се препорачува терапијата да се продолжи

во рок од неколку месеци, со цел да се избегне релапс. Кај пациенти кои реагираат на дулоксетин и имаат историја на повторувачки епизоди на голема депресија, може да се разгледа дополнителен долготраен третман со доза од 60-120 mg наден.

Генерализирано анксиозно растројство
Препорачаната почетна доза кај пациенти со генерализирано анксиозно растројство е 30 mg еднаш дневно со или без храна. Кај пациенти кои нема да одговорат задоволително на дозата таа треба да се зголеми до 60 mg, што е вообичаена доза на одржување кај повеќето пациенти.

Кај пациенти со големо коморбидно депресивно растројство, почетната доза и дозата на одржување е 60 mg еднаш дневно (ве молиме погледнете ги и горенаведените препораки за дозирање).

Дозите до 120 mg на ден се покажаа како ефикасни и тие биле оценувани од аспект на безбедноста во клиничките испитувања. Кај пациенти со недоволен одговор на дозите до 60 mg, може да се разгледа зголемување на дозата до 90 mg или 120 mg. Зголемувањето на дозата треба да се заснова на клиничкиот одговор и на толерантноста.

По консолидација на одговорот, се препорачува терапијата да се продолжи во рок од неколку месеци, со цел да се избегне релапс.

Болка при дијабетична периферна невропатија
Почетната и препорачаната доза на одржување е 60 mg еднаш дневно со или без храна. Дозите над 60 mg еднаш дневно, до максимална доза од 120 mg на ден администрирани во еднакво поделени дози, биле оценувани од аспект на безбедноста во клиничките испитувања. Концентрација на дулоксетинот во плазмата покажува голема индивидуална варијабилност (погледнете во точка 5.2). Затоа, некои пациенти кои реагираат недоволно на дозите до 60 mg може да имаат корист и од повисока доза.

Одговорот на терапијата треба да биде оценет по 2 месеци. Кај пациентите со неадекватен првичен одговор, малку е веројатно дека ќе се појави дополнителен одговор по истекот на овој период.

Терапевтската корист треба да се преиспитува редовно (најмалку на секои три месеци) (погледнете во точка 5.1).

Посебни популации

Постари лица
Не се препорачува прилагодување на дозата кај постари пациенти единствено врз основа на возраста. Сепак, како и со секој друг лек, треба да се биде многу претпазлив при лекување на постарите лица, особено со лекот Дулсевиа во доза од 120 mg еднаш дневно за лекување на големо депресивно растројство или генерализирано анксиозно растројство, за кои податоците се ограничени (погледнете во точка 4.4 и 5.2).

Хепатално нарушување
Лекот Дулсевиа не смее да се користи кај пациенти со заболување на црниот дроб што резултира со оштетување на црниот дроб (погледнете во точка 4.3 и 5.2).

Ренално нарушување
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со блага или умерена бубрежна дисфункција (креатинин клиренс 30-80 ml/min). Лекот Дулсевиа не смее да се користи кај пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс <30 ml/min, погледнете во точка 4.3).

Педијатриска популација

Дулоксетинот не треба да се користи кај деца и адолесценти на возраст до 18 години за лекување на големо депресивно растројство поради загриженоста во однос на безбедноста и ефикасноста (погледнете во точка 4.4, 4.8 и 5.1).

Безбедноста и ефикасноста на дулоксетинот при лекување на генерализирано анксиозно растројство кај педијатриски пациенти на возраст од 7-17 години се уште не е утврдена. Расположливите податоци се опишани во точките 4.8, 5.1 и 5.2.

Безбедноста и ефикасноста на дулоксетинот при лекување на болка при дијабетична периферна невропатија не се проучени. Не постојат достапни податоци.

Прекин на терапијата
Треба да се избегнува нагло прекинување. При прекин на терапијата со лекот Дулсевиа дозата треба постепено да се намалува во текот на најмалку 1-2 недели, со цел да се намали ризикот од појава на симптоми на апстиненција (погледнете во точка 4.4 и 4.8). Ако се појават неподносливи симптоми по намалувањето на дозата или по прекинот на терапијата, може да се разгледа продолжување со претходно препишаната доза. Потоа, лекарот може да продолжи да ја намалува дозата, но тоа треба да го направи постепено.

Начин на употреба
За перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

Истовремената употреба на лекот Дулсевиа со неселективни, иреверзибилни моноамино оксидазни инхибитори (МАОИ) е контраиндицирана (погледнете во точка 4.5).

Заболување на црниот дроб што резултира со оштетување на црниот дроб (погледнете во точка 5.2).

Лекот Дулсевиа не треба да се користи во комбинација со флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (т.е. потентни инхибитори на CYP1A2), затоа што комбинацијата резултира со покачени концентрации на дулоксетинот во плазмата (погледнете во точка 4.5).

Тешко ренално оштетување (креатинин клиренс <30 ml/min) (погледнете во точка 4.4).

Започнувањето на третманот со лекот Дулсевиа е контраиндицирано кај пациенти со неконтролирана хипертензија што би можело да ги изложи пациентите на потенцијален ризик од хипертензивна криза (погледнете во точка 4.4 и 4.8).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Манија и напади
Лекот Дулсевиа треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на манија или дијагноза на биполарно растројство, и/или напади.

Мидријаза
Мидријазата била пријавена при користење на дулоксетинот, па затоа, треба да се биде претпазлив кога лекот Дулсевиа се препишува на пациенти со зголемен интраокуларен притисок, или на оние изложени на ризик од појава на акутен глауком на тесен агол.

Крвен притисок и срцева фреквенција
Дулоксетин е поврзан со зголемување на крвниот притисок и појава на клинички значајна хипертензија кај некои пациенти. Тоа може да се должи на норадренергичното дејство на

дулоксетинот. Пријавени се случаи на хипертензивна криза при користење на дулоксетин, особено кај пациенти со историја на хипертензија. Затоа, кај пациентите со хипертензија и/или други срцеви заболувања, се препорачува следење на крвниот притисок, особено во текот на првиот месец од терапијата. Дулоксетинот треба да се користи со претпазливост кај пациенти чии што состојби можат да бидат нарушени преку зголемување на срцевата фреквенција или преку зголемување на крвниот притисок. Исто така треба да се внимава кога дулоксетинот се користи со лекови кои што можат да го нарушат неговиот метаболизам (погледнете во точка 4.5). Кај пациентите кои се соочуваат со постојано зголемување на крвниот притисок додека се на терапија со дулоксетин, треба да се разгледа намалување на дозата или нејзино постепено прекинување (погледнете во точка 4.8). Кај пациенти со неконтролирана хипертензија дулоксетинот не треба да се користи (погледнете во точка 4.3).

Ренално нарушување
При хемодијализа се појавува зголемување на концентрацијата на дулоксетинот во плазмата кај пациенти со тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс <30 ml/min). За пациенти со тешки ренални нарушувања, погледнете во точка 4.3. Погледнете во точка 4.2 за повеќе информации во врска со пациентите со блага или умерена бубрежна дисфункција.

Серотонински синдром/ Неуролептичен малиген синдром
Како и со другите серотонинергични агенси, при третманот со дулоксетин може да се појави серотонински синдром или неуролептичен малиген синдром (NMS), состојба која е потенцијално опасна по живот, особено при истовремена употреба на други серотонинергичните лекови (вклучувајќи SSRI, SNRI трициклични антидепресиви, триптани или бупренорфин), со агенси кои го нарушуваат метаболизмот на серотонинот, како што се МАОИ, или со антипсихотици или други допамин антагонисти кои можат да влијаат на серотонинергичните системи на невротрансмисија (погледнете во точка 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотонински синдром може да вклучат и промени на психичкиот статус (на пример, агитација, халуцинации, кома), автономна нестабилност (на пример, тахикардија, лабилен крвен притисок, хипертермија), невромускулни аберации (на пример, хиперрефлексија, некоординираност) и/или гастроинтестинални симптоми (на пример, гадење, повраќање, пролив). Серотонински синдром во неговата најсериозна форма може да наликува на NMS, што вклучува хипертермија, ригидност во мускулите, покачено ниво на креатин киназа во серумот, автономна нестабилност со можност за брза флуктуација на витални знаци и промени на менталниот статус.

Ако истовремениот третман со дулоксетин и други серотонинергични/неуролептични агенси кои можат да влијаат на серотонинергичните и/или допаминергичните системи на невротрансмисија е клинички оправдано, препорачливо е внимателно следење на пациентот, особено за време на почетокот на третманот и при зголемувањето на дозата.

Кантарион
Несаканите дејства може да се појават почесто при истовремена употреба на лекот Дулсевиа и хербални препарати кои содржат кантарион (Hypericum perforatum).

Самоубиство
Големо депресивно растројство и генерализирано анксиозно растројство: Депресијата е поврзана со зголемен ризик од самоубиствени мисли, самоповредување и самоубиство (настани поврзани со самоубиство). Овој ризик постои се додека не дојде до значително подобрување. Имајќи во предвид дека може да не дојде до подобрување во текот на првите неколку или повеќе недели на третманот, пациентите треба да бидат внимателно следени додека не дојде до посакуваното подобрување. Општа клиничка пракса е дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во раните фази на закрепнувањето.

Други психијатриски состојби за кои се препишува лекот Дулсевиа исто така може да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на настани поврзани со самоубиство. Покрај тоа, овие

состојби може да бидат коморбидни со големото депресивно растројство. Истите мерки на претпазливост при третман на пациенти со големо депресивно растројство треба да се применуваат и при лекување на пациентите со други психијатриски нарушувања.

За пациентите со историја на настани поврзани со самоубиство или оние што покажуваат значителен степен на самоубиствени мисли пред почетокот на третманот, се знае дека се изложени на поголем ризик од самоубиствени мисли или самоубиствено однесување, и затоа треба да бидат внимателно следени на текот на лекувањето. Една мета анализа на плацебо-контролираните клинички испитувања на антидепресивните лекови кои се користат при психијатриски нарушувања, покажа зголемен ризик од суицидно однесување при терапијата со антидепресиви во споредба со терапијата со плацебо кај пациентите помлади од 25 години.

Пријавени се случаи на самоубиствени мисли и суицидно однесување за време на терапијата со дулоксетин или рано по прекинот на терапијата (погледнете во точка 4.8).

Терапијата со овој медицински производ треба да биде придружувана со строг надзор на пациентите, особено на оние со висок ризик, и особено на почетокот на третманот и при промените на дозата. Пациентите (и лицата кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени да ја следат состојбата во однос на појавата на клиничко влошување, суицидно однесување или мисли и невообичаени промени во однесувањето и доколку се присутни овие симптоми, веднаш да побараат медицинска помош.

Болка при дијабетична периферна невропатија: Како и кај други лекови со слично фармаколошко дејство (антидепресиви), пријавени се изолирани случаи на суицидни идеи и суицидно однесување за време на терапијата со дулоксетин или рано по прекинот на третманот. Погледнете погоре во врска со факторите на ризик за појава на суицидност при депресија. Лекарите треба да ги охрабрат пациентите да ги пријават стресните мисли или чувства во секое време.

Употреба кај деца и адолесценти на возраст под 18 години
Лекот Дулсевиа не треба да се користи во терапија на деца и адолесценти на возраст под 18 години. Во клиничките испитувања кај деца и адолесценти кои биле третирани со антидепресиви почесто биле забележани однесувања поврзани со самоубиство (обиди за самоубиство и суицидни мисли), и непријателско однесување (претежно агресија, спротивставување и гнев), во споредба со оние третирани со плацебо. Ако врз основа на клиничката потреба, сепак се донела одлука за започнување со терапијата, пациентот треба внимателно да се следи за појава на суицидни симптоми (погледнете во точка 5.1). Покрај тоа, се уште недостасуваат податоци за долгорочната безбедност на децата и адолесцентите во однос на растот, созревањето и когнитивниот и бихевиоралниот развој (погледнете во точка 4.8).

Хеморагија
Постојат извештаи за нарушено крварење, како што се ехимози, пурпура и гастроинтестинална хеморагија при истовремена употреба на селективни инхибитори на повторното превземање на серотонинот (SSRI) и инхибитори на повторното превземање на серотонин/норадреналин (SNRI), заедно со дулоксетин. Дулоксетинот може да го зголеми ризикот од постпартална хеморагија (погледнете во точка 4.6). Потребна е претпазливост кај пациентите кои земаат антикоагуланси и/или лекови кои влијаат на тромбоцитната функција (на пример НСАИЛ или ацетилсалицилна киселина (ASA)), и кај пациенти со претходна склоност кон крварење.

Хипонатремија
Пријавена е хипонатремија при администрирање на дулоксетин, вклучително и случаи со серумско ниво на натриум помало од 110 mmol/l. Хипонатремијата може да се должи на синдромот на несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон (SIADH). Поголемиот дел од случаите на хипонатремија биле пријавени кај постари лица, особено оние кои во поновата историја боледувале од состојба која може да доведе до променет баланс на течности. Потребна

е претпазливост кај пациенти со зголемен ризик од појава на хипонатремија, како што се постари и дехидрирани пациенти или пациенти кои имаат цироза или се третираат со диуретици.

Прекин на терапијата
При прекин на третманот честа е појавата на апстиненцијални симптоми, особено ако прекинувањето е нагло (погледнете во точка 4.8). Во клиничките испитувања, несаканите дејства во однос на ненадеен прекин на третманот се појавиле кај приближно 45% од пациентите третирани со дулоксетин и 23% од пациентите третирани плацебо. Ризикот од појавата на апстиненцијални симптоми во однос на SSRI и SNRI може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го траењето на терапијата, дозата и стапката на намалување на дозата. Најчесто пријавените реакции се наведени во точка 4.8. Генерално овие симптоми се благи до умерени, но сепак, кај некои пациенти може да имаат сериозен интензитет. Тие обично се појавуваат во првите неколку дена по прекинот на лекувањето, но постојат многу ретки случаи на појава на вакви симптоми кај пациенти кои ненамерно ја пропуштиле дозата. Општо земено овие симптоми не се сериозни и обично ги снемува во рок од 2 недели, иако кај некои поединци тие можат да се пролонгираат (2-3 месеци или повеќе). Поради тоа, се препорачува дулоксетинот постепено да се намалува при прекинот на третманот, во период од најмалку 2 недели, според потребите на пациентот (погледнете во точка 4.2).

Постари лица
Постојат само ограничени податоци за употребата на дулоксетин 120 mg кај постари пациенти со големо депресивно растројство и генерализирано анксиозно растројство. Затоа, треба да се внимава при лекувањето на постарите лица со максималната доза (погледнете во точка 4.2 и 5.2).

Акатизија/психомоторен немир
Употребата на дулоксетин е поврзана со развојот на акатизија, која се одликува со непријатен или вознемирувачки немир и потреба често да се движите, придружена со неспособност за мирно седење или стоење. Таа најверојатно може да се појави во рамки на првите неколку недели од третманот. Кај пациентите кај кои ќе се појават овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Лекови кои содржат дулоксетин
Дулоксетин се користи под различни трговски марки за неколку индикации (третман на болка при дијабетична невропатија, големо депресивно пореметување, генерализирано анксиозно нарушување и стрес-уринарна инконтиненција (при физички напор, кашлање). Треба да се избегнува истовремената употреба на повеќе од еден од овие производи.

Хепатитис/покачени хепатални ензими
При употреба на дулоксетин пријавени се случаи на тешко оштетување на црниот дроб, вклучувајќи и покачување на хепаталните ензими (> 10 пати од горната граница на нормалата), хепатитис и жолтица (погледнете во точка 4.8). Повеќето од нив се случиле во текот на првите месеци од терапијата. Оштетувањето на црниот дроб е претежно хепатоцелуларно. Дулоксетин треба да се користи со претпазливост кај пациенти третирани со други лекови поврзани со хепатално оштетување.

Сексуална дисфукција

Селективните инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRI)/ инхибиторите на повторно превземање на серотонин норепинефрин (SNRI) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (погледнете во точка 4.8). Постојат извештаи на долготрајна сексуална дисфункција каде симптомите продолжиле и покрај прекин на терапијата на SSRI/SNRI.

Сахароза
Лекот Дулсевиа содржи сахароза. Пациентите со ретки наследни заболувања на интолеранција на фруктоза, глукозно-галактозна малапсорпција или дефициенција на сахараза-изомалтаза не

треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Моноамино оксидаза инхибитори (МАОИ): Поради ризикот од појава на серотонински синдром, дулоксетинот не треба да се користи во комбинација со неселективни иреверзибилни моноамино оксидаза инхибитори (МАОИ), или треба да се користи во рок од најмалку 14 дена по прекинот на терапијата со МАОИ. Врз основа на полуживотот на дулоксетинот, треба да се остават најмалку 5 дена по прекинот на терапијата со лекот Дулсевиа пред да се започне терапија со МАОИ (погледнете во точка 4.3).

Не се препорачува истовремена употреба на лекот Дулсевиа со еден селективен, реверзибилен МАОИ, како што е моклобемид, (погледнете во точка 4.4). Антибиотикот линезолид е реверзибилен неселективен МАОИ и не треба да се дава на пациенти кои се третираат со лекот Дулсевиа (погледнете во точка 4.4).

Инхибитори на CYP1A2: Поради тоа што CYP1A2 е вклучен во метаболизмот на дулоксетинот, истовремената употреба на дулоксетин со инхибитори на CYP1A2 може да доведе до повисоки концентрации на дулоксетинот. Флувоксамин (100 mg еднаш дневно), кој е моќен инхибитор на CYP1A2, го намалува плазма клиренсот на дулоксетинот за приближно 77% и за 6 пати ја зголемува AUCo-t. Поради тоа лекот Дулсевиа не треба да се дава во комбинација со инхибитори на CYP1A2 како што е флувоксамин (погледнете во точка 4.3).

Лекови кои влијаат на ЦНС (Централен Нервен Систем): ризикот од користењето на дулоксетинот во комбинација со други лекови кои влијаат на ЦНС не е систематски проценет, освен во случаите кои се опишани во овој дел. Како резултат на тоа, се советува претпазливост кога лекот Дулсевиа се зема во комбинација со други лекови или супстанции кои делуваат на централниот нервен систем, вклучувајќи алкохол и седативи (на пример, бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистаминици).

Серотонинергичните агенси: Во ретки случаи, пријавен е серотонински синдром кај пациенти кои истовремено употребуваат SSRI/SNRI со серотонинергични агенси. Препорачливо е внимание ако лекот Дулсевиа се користи истовремено со серотонинергичните агенси како што се SSRI, SNRI, трицикличните антидепресиви како кломипрамин или амитриптилин, МАОИ како моклобемид или линезолид, кантарион (Hypericum perforatum), или триптани, бупренорфин, трамадол, петидин и триптофан (погледнете во точка 4.4).

Дејства на дулоксетинот врз други лекови
Лекови кои се метаболизираат преку CYP1A2: Фармакокинетиката на теофилин, супстрат на CYP1A2, не е значително засегната од страна на истовремената администрација со дулоксетин (60 mg два пати на ден).
Лекови кои се метаболизираат преку CYP2D6: Дулоксетинот е умерен инхибитор на CYP2D6. Кога дулоксетин е администриран во доза од 60 mg два пати на ден заедно со една доза на дезипрамин, супстрат на CYP2D6, AUC на дезипрамин се зголемува за 3 пати. Коадминистрацијата на дулоксетин (40 mg два пати дневно) ја зголемува стабилноста на AUC на толтеродин (2 mg два пати дневно) за 71%, но не влијае на фармакокинетиката на неговиот активен 5-хидроксилен метаболит и не се препорачува прилагодување на дозата. Потребна е претпазливост ако лекот Дулсевиа се коадминистрира со лекови кои претежно се метаболизираат преку CYP2D6 (рисперидон, трициклични антидепресиви [TCA] како што се нортриптилин, амитриптилин и имипрамин) особено ако тие имаат тесен терапевтски индекс (како што се флекаинид, пропафенон и метопролол).

Перорални контрацептиви и други стероидни лекови: Резултатите од *in vitro* испитувањата покажуваат дека дулоксетинот не ја предизвикува каталитичката активност на CYP3A. Не се извршени посебни *in vivo* испитувања на интеракциите на лековите.

Антикоагуланси и антитромбоцитни агенси: Треба да се внимава кога дулоксетин се комбинира со перорални антикоагуланси или антитромбоцитни агенси поради потенцијално зголемениот ризик од крварење кој се должи на фармакодинамската интеракција. Исто така, пријавени се зголемувања на вредностите на INR кога дулоксетинот бил коадминистриран кај пациенти третирани со варфарин. Сепак, истовремената администрација на дулоксетин со варфарин при стабилни услови, кај здрави волонтери, како дел од една фармаколошка клиничка студија, не резултираше со клинички значајни промени на INR во однос на основната линија или во однос на фармакокинетиката на R- или S-варфаринот.

Дејства на други лекови врз дулоксетин
Антациди и H2 антагонисти: Коадминистрацијата на дулоксетин со антациди кои содржат алуминиум и магнезиум или на дулоксетин со фамотидин немаше значително влијание врз стапката или степенот на апсорпција на дулоксетинот по администрација на перорална доза од 40 mg.

Индуктори на CYP1A2: Фармакокинетските анализи на населението покажале дека пушачите имаат речиси 50% пониски концентрации на дулоксетин во плазмата во споредба со непушачите.

4.6 Бременост и доење

Плодност
Во студиите кај животни, дулоксетинот нема дејство на плодноста на мажите, а дејствата кај жените се евидентни само
при дозите кои предизвикуваат токсичност кај мајката.

Бременост
Студиите на животни покажуваат репродуктивна токсичност при системски нивоа на изложување (AUC) на дулоксетинот пониски од максималната клиничка изложеност (погледнете во точка 5.3).

Две големи обсервациони студии не сугерираат на севкупно зголемување на ризикот од големи конгенитални малформации (една од Соединетите Американски Држави која вклучува 2,500 експозиции на дулоксетин за време на првиот триместар и една од Европската Унија која вклучува 1,500 експозиции на дулоксетин за време на првиот триместар). Анализата на специфични малформации како што се кардијални малформации покажаа нецелосни резултати.
Во студијата во Европската Унија експозицијата на дулоксетин за време на доцната бременост (во било кое време од 20 недели гестациска возраст до породување) беше асоцирано со зголемен ризик за предвремено породување (помалку од 2 пати, што кореспондира до приближно 6 дополнителни предвремени породувања на 100 жени кои биле на терапија со дулоксетин во доцната фаза на бременост). Поголемиот број се случија помеѓу 35 и 36 недели од гестациска фаза. Оваа асоцијација не беше забележана во студијата од Соединетите Американски Држави.
Податоците од обсервационата студија од Соединетите Американски Држави обезбедија доказ за зголемен ризик (помалку од 2 пати) на пастпартална хеморагија по експозиција на дулоксетин во период од еден месец пред породување.

Епидемиолошките податоци сугерираат дека употребата на SSRI во бременоста, особено кон крајот на бременоста, може да го зголеми ризикот од појава на перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето (ППХН). Иако нема студии кои ја истражувале поврзаноста на ППХН со терапијата со SNRI, овој потенцијален ризик со дулоксетинот не може да се исклучи, имајќи го во предвид поврзаниот механизам на дејство (инхибиција на повторното преземање на серотонинот).

Како и со другите серотонинергични лекови, симптомите на повлекување може да се појават

кај новороденчето доколку мајката користела дулоксетин при крајот на бременоста. Симптомите на повлекување на терапијата со дулоксетин може да вклучат хипотонија, тремор, нервоза, тешкотии при исхраната, респираторен дистрес и напади. Поголемиот дел од случаите се појавиле за време на раѓањето или во рок од неколку дена по раѓањето.

Лекот Дулсевиа треба да се користи во текот на бременоста само ако потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот. Жените треба да се советуваат да го известат својот лекар, ако забременат или планираат да забременат за време на терапијата.

Доење
Многу мал процент од дулоксетинот се излачува во мајчиното млеко врз основа на студијата на 6 пациенти во периодот на лактација, кои не ги доеле своите деца. Проценетата дневна доза на новороденчето врз основа на mg/kg е приближно 0,14% од дозата на мајките (погледнете во точка 5.2). Затоа што безбедноста на дулоксетинот кај доенчињата не е позната, не се препорачува употребата на лекот Дулсевиа при доењето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се изведени студии за влијанието врз способноста за возење и ракување со машини. Лекот Дулсевиа може да биде поврзан со седација и вртоглавица. Пациентите треба да се советуваат дека доколку почувствуваат седација или вртоглавица, треба да избегнуваат потенцијално опасни задачи како што се возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

а. Преглед на безбедносниот профил
Најчесто пријавени несакани дејства кај пациентите третирани со дулоксетин се: гадење, главоболка, сува уста, поспаност и вртоглавица. Сепак, поголемиот дел од честите несакани дејства се благи до умерени, и тие обично започнуваат на почетокот на терапијата, а повеќето имаат тенденција на опаѓање дури и при продолжување на терапијата.

б. Листа на несакани дејства
Табела 1 дава преглед на несаканите дејства забележани при спонтано известување и при плацебо-контролираните клинички испитувања (се состои од вкупно 9454 пациенти, 5703 третирани со дулоксетин и 3751 плацебо третирани) на пациенти со депресија, генерализирано анксиозно растројство и болка при дијабетична невропатија.

Табела 1: Несакани дејства
Проценка на фреквенцијата: Многу чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), помалку чести (≥1/1 000 до <1/100), ретки (≥1/10000 до <1/1.000) многу ретки (<1 / 10 000), непознати (не може да се процени од достапните податоци).

Во рамките на секоја група одредена според фреквенцијата, несаканите дејства се прикажани по редослед според намалувањето на сериозноста.

Многу чести	**Чести**	**Помалку чести**	**Ретки**	**Многу ретки**	**Непознати**
Инфекции и инфестации					
		Ларингитис			
Нарушувања на имунолошкиот систем					
			Анафилактична реакција		

			Хиперсензитивност		
Ендокрини нарушувања					
			Хипотироидизам		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната					
	Намален апетит	Хипергликемија (пријавена особено кај пациенти со дијабетес)	Дехидрација Хипонатремија SIADH[6]		
Психијатриски нарушувања					
	Несоница Агитација Намалено либидо Анксиознос т Абнормален оргазам Абнормалн и соништа	Суицидни идеи [5,7] Пореметување на спиењето Бруксизам Дезориентација Апатија	Суицидно однесување [5,7] Манија Халуцинации Агресија и гнев [4]		
Нарушувања на нервниот систем					
Главоболк а, Поспаност	Вртоглавиц а Летаргија Тремор Парестезија	Миоклонус Акатизија [7] Нервоза Нарушено внимание Дисгеузија Дискинезија Синдром на немирни нозе Лошо спиење	Серотонински синдром [6] Конвулзии [1] Психомоторен немир [6] Екстра пирамидални симптоми [6]		
Нарушувања на очите					
	Замаглен вид	Мидријаза Нарушување на видот	Глауком		
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт					
	Тинитус [1]	Вертиго Болка во увото			
Срцеви заболувања					
	Палпитации	Тахикардија Суправентрикулар на аритмија, претежно како Атријална фибрилација			Стрес кардиомиопатиј а (Такотсубо кардиомиопатиј а)
Васкуларни заболувања					

	Покачување на крвниот притисок [3] Црвенило	Синкопа [2] Хипертензија [3,7] Ортостатска хипертензија [2] Периферно студенило	Хипертензивна криза [3,6]		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања					
	Зевање	Отежнато голтање Епистакса (крварење од носот)	интерстицијална болест на белите дробови[10] еозинофилна пневмонија[6]		
Гастроинтестинални нарушувања					
Гадење Сува уста	Запек Дијареја Абдоминална болка Повраќање Диспепсија Флатуленција	Гастро-интестинална хеморагија [7] Гастроентеритис Подригнување Гастритис Дисфагија	Стоматитис Хематокезија Лош здив Микроскопски колитис[9]		
Хепатобилијарни нарушувања					
		Хепатитис [3] Покачени црнодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Акутна повреда на црниот дроб	Хепатална инсуфициенција [6] Жолтица [6]		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво					
	Зголемено потење Исип	Ноќно потење Уртикарија Контактен дерматитис Ладна пот Реакции на фотосензитивност Зголемена склоност кон појава на модринки	Stevens-Johnson-ов Синдром [6] Ангионевротичен едем [6]	Кутан васкулитис	
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво					
	Мускулно-скелетна болка Мускулни спазми	Затегнатост на мускулите Грчеви во мускулите	Тризмус		

Ренални и уринарни нарушувања					
	Дизурија Полакиурија	Уринарна ретенција Отежнато уринирање Ноктурија Полиурија Намален проток на урина	Абнормален мирис на урина		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките					
	Еректилна дисфункција Нарушена ејакулација Одложена ејакулација	Крварење од гениталните органи Менструални нарушувања Сексуална дисфункција Болка во тестисите	Симптоми на менопауза Галактореја Хиперпролактинемија Постпартална хеморагија[6]		
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација					
	Губење на свеста [8] Замор	Болка во градите [7] Непријатно чувство Чувство на студ Жед Морници Слабост Чувство на топлина Нарушување на одот			
Испитувања					
	Намалување на телесната тежина	Зголемување на телесна тежина Зголемено ниво на креатин фосфокиназа во крвта Зголемено ниво на калиум во крвта	Покачено ниво на холестерол во крвта		

[1] Случаи на конвулзии и тинитус биле исто така пријавени и по прекин на третманот.
[2] Случаи на ортостатска хипотензија и синкопа се пријавени особено при започнување на третманот.
[3] Погледнете во точка 4.4.
[4] Случаи на агресија и гнев се пријавени особено на почеток на третманот или по прекин на третманот.
[5] Случаи на суицидни идеи и суицидно однесување се пријавени за време на терапијата со дулоксетин или рано по прекин на третманот (погледнете во точка 4.4).
[6] Проценета фреквенција на постмаркетиншки пријавените несакани дејства; не се забележани во плацебо-контролираните клинички испитувања.
[7] Статистички не се разликува значително од плацебото.
[8] Губењето на свеста било почесто кај постарите лица (≥65 години)

[9] Проценета фреквенција која се базира на сите податоци од клинички испитувања.
[10]Проценета фреквенција која се базира на плацебо-контролирани клинички испитувања

в. Опис на поедини несакани реакции
Прекинот на терапијата со дулоксетин (особено наглиот прекин) најчесто доведува до појава на симптоми на повлекување. Најчесто пријавени дејства се вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија или чувства како електричен шок, особено во главата), нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и интензивни соништа), замор, поспаност, агитација или анксиозност, гадење и/или повраќање, тремор, главоболка, болки во мускулите, раздразливост, дијареја, хиперхидроза и вертиго.

Општо земено, за SSRI и SNRI, овие симптоми се благи до умерени и не се толку сериозни, но сепак, кај некои пациенти тие може да бидат сериозни и/или пролонгирани. Поради тоа, се препорачува кога повеќе не е потребна терапијата со дулоксетин, да се спроведе постепено укинување на дозата преку нејзино постепено намалување (погледнете во точка 4.2 и 4.4).

Во 12-неделната акутна фаза на три клинички испитувања на дулоксетинот кај пациенти со болка при дијабетична невропатија, било забележано мало, но статистички значајно зголемување на нивото на гликоза во крвта кај пациентите третирани со дулоксетин. Вредноста на HbA1c е стабилна и кај пациентите третирани со дулоксетин и кај пациентите плацебо третирани. Во фазата на продолжување на овие студии, која траеше до 52 недели, се појави зголемување на вредноста на HbA1c и кај групата третирана со дулоксетин и кај рутински третираната група, но зголемувањето на средната вредност беше за 0,3% поголема кај групата третирана со дулоксетин. Исто така, имаше и мало зголемување на нивото на гликоза во крвта и на нивото на вкупниот холестерол кај пациентите третирани со дулоксетин, додека истите лабораториски тестови покажаа благо опаѓање кај рутински третираната група.

Коригираниот QT-интервал на работата на срцето кај пациентите третирани со дулоксетин не се разликува од оној кај пациентите плацебо третирани. Не се забележани клинички значајни разлики помеѓу мерењата на QT, PR, QRS, или QTcB кај пациентите третирани со дулоксетин и кај пациентите третирани плацебо третирани.

г. Педијатриска популација
Во клиничките испитувања со дулоксетин биле третирани вкупно 509 педијатриски пациенти на возраст од 7 до 17 години, со големо депресивно растројство и 241 педијатриски пациент на возраст од 7 до 17 години, со генерализирано анксиозно растројство. Во принцип, профилот на несакани дејства на дулоксетинот кај децата и адолесцентите бил сличен на оној кај возрасните.

Вкупно 467 педијатриски пациенти првично рандомизирани на терапија со дулоксетин во клиничките испитувања доживеаја просечно намалување на телесната тежина од 0,1 kg по 10 недели, во споредба со просечното зголемување на телесната тежина од 0,9 kg кај 353 пациенти третирани плацебо третирани. Подоцна, во текот на продолжениот период од четири до шест месеци, пациентите во просек се стремеле кон обновување на нивната очекувана просечна телесна тежина врз основа на податоците за нивните врсници кои имаат ист пол.

Во студиите со траење до 9 месеци било забележано вкупно просечно намалување на висината од 1% (намалување од 2% кај децата (7-11 години) и пораст од 0,3% кај адолесценти (12-17 години)) кај педијатриските пациенти третирани со дулоксетин (погледнете во точка 4.4).

Пријавување на несакани дејства
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на korиста наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/

4.9 Предозирање

Пријавени се случаи на предозирање, при самостојна употреба на дулоксетин или во комбинација со други лекови, со дози на дулоксетин од 5400 mg. Има пријавено и смртни случаи, пред се со комбинирано предозирање, но исто така и со монотерапија со дулоксетин со доза од приближно 1000 mg. Знаци и симптоми на предозирање се: (дулоксетин како монотерапија или во комбинација со други лекови) поспаност, кома, серотонински синдром, напади, повраќање и тахикардија.

Не е познат посебен антидот за дулоксетинот, но ако се развие серотонински синдром, може да се разгледа специфичен третман (како на пример со ципрохептадин и/или контрола на температурата). Треба да се воспостават слободни дишни патишта. Се препорачува следење на срцевата работа и виталните знаци, заедно со соодветните симптоматски и супортивни мерки. Може да се направи гастрична лаважа, доколку се изврши веднаш по ингестијата или кај симптоматските пациенти. Активниот јаглен може да биде корисен во ограничувањето на апсорпцијата. Дулоксетин има голем волумен на дистрибуција и затоа форсирана диуреза, хемоперфузијата и перфузијата на гасови, најверојатно нема да бидат корисни.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: психоаналептици, други антидепресиви, АТС код: N06AX21.

Механизам на дејство
Дулоксетин е комбиниран инхибитор на повторното превземање на серотонин (5-HT) и норадреналин (NA). Тој слабо ја инхибира реапсорпцијата на допаминот, без значаен афинитет кон хистаминергичните, допаминергичните, холинергичните и адренергичните рецептори. Дулоксетин во зависност од дозата го зголемува нивото на екстрацелуларниот серотонин и норадреналин во различни области на мозокот на животните.

Фармакодинамски дејства
Дулоксетин ги нормализира праговите на болка кај неколку претклинички модели на невропатска и инфламаторна болка и го ослабува болното однесување кај модел на постојана болка. Се верува дека инхибиторната активност на дулоксетинот врз болката е резултат на потенцирањето на опаѓањето на инхибиторните патишта на болката во рамки на централниот нервен систем.

Клиничка ефикасност и безбедност
Големо депресивно растројство: Дулоксетинот бил истражуван во една клиничка програма која вклучувала 3158 пациенти (1.285 пациенти-години на изложеност) кои ги исполнуваат критериумите за голема депресија на ДСМ-IV. Ефикасноста на дулоксетинот во препорачаната доза од 60 mg еднаш дневно се докажа во три од три рандомизирани, двојно-слепи, плацебо-контролирани, акутни студии со фиксна доза кај возрасни амбулантски пациенти со големо депресивно растројство. Генерално, ефикасноста на дулоксетинот е докажана во дневни дози од 60 до 120 mg во вкупно пет од седум рандомизирани, двојно-слепи, плацебо-контролирани, акутни студии со фиксна доза кај возрасни амбулантски пациенти со големо депресивно растројство.

Дулоксетин се покажа како статистички поефикасен од плацебото според вкупниот резултат на подобрувањето на Хамилтоновата Скала за Депресија од 17-ставки (HAM-D) (вклучувајќи ги емоционалните и соматските симптоми на депресија). Стапките на одговор и ремисија беа исто така статистички значајно повисоки при терапијата со дулоксетин во споредба со плацебо.

SHKUP
СКОПЈЕ

Само мал дел од пациентите вклучени во клиничките испитувања имале тешка депресија (основна линија на HAM-D>25).

Во една студија за превенција на релапс, пациентите кои реагираат на 12-неделен акутен третман со open-label дулоксетин од 60 mg еднаш дневно биле рандомизирани на терапија со дулоксетин од 60 mg еднаш дневно или на терапија со плацебо за дополнителни 6 месеци. Дулоксетин од 60 mg еднаш дневно се покажа како статистички значајно поефикасен во споредба со плацебото ($p=0.004$) во однос на мерењето на примарниот исход, спречување на релапсот на депресијата, што се мери со времето кое минува до релапс. Инциденцата на релапс за време на 6-месечниот двојно-слеп дополнителен период е 17% и 29% за дулоксетинот и плацебото соодветно.

Во текот на една 52-неделна плацебо-контролирана двојно слепа терапија, пациентите со рекурентно големо депресивно растројство третирани со дулоксетин минале значително подолг период без појава на симптоми ($p<0{,}001$), во споредба со пациентите рандомизирани на плацебо. Сите пациенти претходно одговориле на дулоксетин за време на open-label третманот со дулоксетин (28-34 недели) во доза од 60 до 120 mg/ден. За време на 52-неделната плацебо-контролирана двојно слепа фаза на третманот, 14,4% од пациентите третирани со дулоксетин и 33,1% од пациентите третирани плацебо доживеале враќање на нивните депресивни симптоми ($p<0{,}001$).

Дејството на дулоксетин од 60 mg еднаш дневно кај постари депресивни пациенти (≥65 години) е посебно испитуван во една студија која покажа статистички значајна разлика во намалувањето на резултатот на HAMD17 кај пациентите третирани со дулоксетин во споредба со плацебото. Толерантноста на дулоксетин од 60 mg еднаш дневно кај постарите пациенти била споредлива со онаа кај помладите возрасни лица. Сепак, податоците за постарите пациенти изложени на максималната доза (120 mg/на ден) се ограничени и поради тоа се препорачува претпазливост при третманот на оваа популација.

Генерализирано анксиозно растројство: Дулоксетин се покажа како статистички значајно поефикасен во однос на плацебо во пет од пет студии, вклучувајќи четири рандомизирани, двојно-слепи, плацебо-контролирани акутни студии и една студија за превенција на релапс кај возрасни пациенти со генерализирано анксиозно растројство.
Дулоксетин се покажа како статистички значајно поефикасен во однос на плацебо според мерењето на вкупниот резултат на подобрувањето на Хамилтоновата Скала на Анксиозност (HAM-A) и според глобалниот функционален резултат на нарушување на Скалата на Инвалидитет на Шихан (SDS). Дулоксетин покажа резултати на ефикасност кои можат да се споредат со венлафаксин во однос на подобрувањето на вкупниот резултат на HAM-A

Во една студија за превенција на релапс, пациентите кои одговориле на 6-месечен акутен open-label третман со дулоксетин биле рандомизирани на терапија со плацебо или со дулоксетин за дополнителни 6 месеци. Дулоксетин од 60 mg до 120 mg еднаш дневно се покажа како статистички значајно поефикасен во споредба со плацебо ($p<0{,}001$) во спречување на релапс, што се мери со времето кое минува до релапс. Инциденцата на релапс за време на 6-месечниот двојно-слеп дополнителен период беше 14% за дулоксетинот и 42% за плацебото.

Ефикасноста на дулоксетинот од 30-120 mg (флексибилно дозирање) еднаш дневно кај постари пациенти (> 65 години) со генерализирано анксиозно растројство, беше оценета во една студија која покажа статистички значајно подобрување на вкупниот резултат на HEM-A кај пациентите третирани со дулоксетин во споредба со пациентите третирани плацебо. Ефикасноста и безбедноста на дулоксетин од 30-120 mg еднаш дневно кај постарите пациенти со генерализирано анксиозно растројство беа слични на оние добиени од студиите на помладите пациенти. Сепак, податоците за постарите пациенти изложени на максималната доза (120 mg дневно) се ограничени и поради тоа се препорачува претпазливост при третманот на оваа популација.

Болка при дијабетична периферна невропатија: Ефикасноста на дулоксетин како терапија за болка при дијабетична невропатија е одредена врз основа на 2 рандомизирани, 12-неделни, двојно-слепи, плацебо-контролирани студии со фиксна доза кај возрасни лица (22-88 години) кои имале дијабетична невропатска болка во траење од најмалку 6 месеци. Пациентите кои одговарале на дијагностичките критериуми за големо депресивно растројство биле исклучени од овие студии. Примарната единица мерка на исходот беше неделниот просек за просечна 24-часовна болка, кои биле собрани во дневник на пациентите на Ликертовата Скала од 11 ставки.

Во двете студии, со дулоксетин од 60 mg еднаш дневно и 60 mg два пати на ден, значително се намалила болката во споредба со плацебо. Дејството кај некои пациенти беше очигледно уште во првата недела од третманот. Разликата во просечното подобрување помеѓу активниот третман во двете студии не е значајна. Пријавено е најмалку 30% намалување на болката кај приближно 65% од пациентите третирани со дулоксетин наспроти 40% од пациентите третирани со плацебо. Соодветните бројки за најмалку 50% намалување на болката беа 50% и 26%, соодветно. Стапките на клинички одговор (50% или поголемо намалување на болката) беа анализирани според тоа дали пациентот доживеал поспаност за време на лекувањето. Кај пациентите кои не доживеале поспаност, клинички одговор бил забележан кај 47% од пациентите кои примале дулоксетин и кај 27% од пациентите на плацебо. Стапките на клинички одговор кај пациентите кои доживеале поспаност биле 60% кај оние третирани со дулоксетин и 30% кај третираните со плацебо. Пациентите кои не демонстрираат 30% намалување на болката во рок од 60 дена од третманот, најверојатно нема да го достигнат ова ниво во текот на понатамошното лекување.

Во една долготрајна неконтролирана open-label студија, намалувањето на болката кај пациентите кои реагирале на 8-неделен акутен третман со дулоксетин од 60 mg еднаш дневно, се одржувала за дополнителни 6 месеци според мерењето на промената на ставката на 24-часовната просечна болка според Brief Pain Inventory (BPI)

Педијатриска популација

Дулоксетинот не е испитуван кај пациенти на возраст под 7 години. Биле направени две паралелни, рандомизирани, двојно-слепи клинички испитувања кај 800 педијатриски пациенти на возраст од 7-17 години, со големо депресивно растројство (погледнете во точка 4.2). Овие две студии вклучиле 10-неделна плацебо и активна (флуоксетин) контролирана акутна фаза проследена со шест месечен период на продолжен активно контролиран третман. Ниту дулоксетинот од (30-120 mg), ниту пак активната контрола со (флуоксетин 20-40 mg) статистички не се одделиле од плацебото во промена од основната линија до крајната точка на вкупниот резултат на ревидираната скала за оценка на депресијата на децата (CDRS-R). Прекинувањето на терапијата поради несакани дејства било почесто кај пациентите кои биле третирани со дулоксетин во споредба со оние кои биле третирани со флуоксетин, и тоа главно се должи на гадењето. Во текот на 10-неделниот период на акутен третман, биле пријавени следните суицидни однесувања (дулоксетин 0/333 [0%], флуоксетин 2/225 [0,9%], плацебо 1/220 [0,5%]). За време на целиот 36-неделен тек на студијата, кај 6 од 333 пациенти првично рандомизирани на терапија со дулоксетин и кај 3 од 225 пациенти првично рандомизирани на терапија со флуоксетин се појавило суицидно однесување (прилагодената инциденца на изложеност е 0,039 настани по пациент годишно при терапија со дулоксетин, и 0,026 при терапија со флуоксетин). Покрај тоа, еден пациент кој преминал од плацебо на дулоксетин, доживеал суицидно однесување при земањето на дулоксетин.

Спроведена е една рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија кај 272 пациенти на возраст од 7-17 години, со генерализирано анксиозно растројство. Студијата вклучила 10-неделна плацебо-контролирана акутна фаза, по што следел период на продолжен третман во траење од 18 недели. Во оваа студија се користел флексибилен режим на дозирање за да се овозможи бавно зголемување на дозата од 30 mg еднаш дневно до повисоки дози (максимум 120 mg еднаш дневно).Третманот со дулоксетин покажал статистички значајно подобрување на симптомите на генерализираното анксиозно растројство, според мерењето на резултатот на PARS за GAD (средна разлика помеѓу дулоксетинот и плацебото изнесувала 2,7

SHKUP
SKOPJE

поени [95% CI 1,3-4,0]), по 10 недели од третманот. Одржувањето на дејството не било проценето.
Немаше статистички значајна разлика во прекинот на терапијата поради несакани дејства помеѓу дулоксетинот и плацебо групите во текот на 10-неделната акутна фаза на лекувањето. Кај двајца пациенти кои преминале од плацебо на дулоксетин по акутната фаза се појавило суицидно однесување, додека земале дулоксетин за време на фазата на продолжување. Не е утврден заклучок за вкупниот ризик/корист кај оваа возрасна група (погледнете, исто така, во точка 4.2 и 4.8).

Една студија е изведена кај педијатриски пациенти со синдром на јувенилна примарна фибромијалгија (JPFS) во кој групата третирана со дулоксетин не се разликуваше со плацебо групата за примарните мерки за ефикасност. Затоа, не постои доказ за ефикасност за оваа педијатриска група на пациенти. Рандомизирана двојно слепа, плацебо контролирана, паралелна студија на дулоксетин беше спроведена кај 184 адолесценти на возраст од 13 до 18 години (средна возраст 15,53 години) со JPFS. Студијата вклучи 13-неделен двојно-слеп период каде родителите беа рандомизирани на дулоксетин 30 mg/60 mg, или на плацебо, дневно. Дулоксетинот не покажа ефикасност во редуцирање на болка мерена со мерката на примарен исход на просечна крајна точка на резултатот од Brief Pain Inventory (BPI): најмалку квадрати (LS) значи просечна промена од почетната точка во просечниот резултат на болка на BPI за 13 недели беше -0,97 во плацебо групата, споредено со -1,62 во групата третирана со дулоксетин 30/60 mg група (p = 0,052). Безбедносните резултати од оваа студијата беа конзистентни со познатиот безбедносен профил на дулоксетин.

Европската агенција за лекови се има одречено од обврската да поднесе резултати од студиите со дулоксетин кај сите подгрупи на педијатриската популација, при терапија на големо депресивно растројство, болка при дијабетична невропатија и генерализирано анксиозно растројство. Погледнете во точка 4.2 за информации за педијатриската употреба.

5.2 Фармакокинетика

Дулоксетин е администриран како единечен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира интензивно преку оксидативните ензими (CYP1A2 и полиморфниот CYP2D6), проследено со конјугација. Фармакокинетиката на дулоксетинот покажува голема индивидуална варијабилност (обично од 50-60%), што делумно се должи на полот, возраста, дали пациентот е пушач и статусот на метаболизатор на CYP2D6.

Апсорпција
Дулоксетин добро се апсорбира и по пероралната администрација ја достигнува Cmax во рок од 6 часа по земањето на дозата. Апсолутната перорална биорасположивост на дулоксетинот се движи од 32% до 80% (средна вредност од 50%). Храната го одложува времето на постигнување на максималната концентрација за 6-10 часа и таа малку го намалува степенот на апсорпција (приближно 11%). Овие промени немаат никакво клиничко значење.
Дистрибуција: Дулоксетин се врзува приближно 96% за плазматски протеини кај човекот. Дулоксетин се врзува за албуминот и за алфа-l киселинскиот гликопротеин. Врзувањето за протеините не е под влијание на реналното или хепаталното нарушување.

Биотрансформација
Дулоксетин екстензивно се метаболизира и метаболитите претежно се екскретираат во урината. Двата цитохроми P450-2D6 и 1A2 го катализираат формирањето на двата главни метаболити глукуронид конјугат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конјугат на 5-хидрокси 6-метокси дулоксетин. Врз основа на *in vitro* студиите, метаболитите на дулоксетинот во циркулацијата се сметаат како фармаколошки неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетинот кај пациенти кои се слаби метаболизатори на CYP2D6 не е посебно испитана. Ограничен број на податоци укажуваат на тоа дека плазматските концентрации на дулоксетинот кај овие пациенти се повисоки.

Елиминација

Средниот полуживот на елиминација на дулоксетин се движи од 8-17 часа (просек од 12 часа). По интравенска доза плазма клиренсот на дулоксетин се движи од 22 l/h до 46 l/h (просек од 36 l/h). По перорална доза плазма клиренсот на дулоксетин се движи од 33-261 l/h (просек од 101 l/h).

Посебни популации

Пол: Идентификувани се фармакокинетски разлики помеѓу мажите и жените (плазма клиренсот кај жените е помал за приближно 50%). Врз основа на преклопувањето во рамки на клиренсот, фармакокинетските разлики врз основа на полот не ја оправдуваат препораката за користење на помала доза кај женските пациенти.

Возраст: Идентификувани се фармакокинетски разлики помеѓу помладите и постарите жени (≥65 години) (AUC се зголемува за приближно 25%, и полуживотот е подолг за приближно 25% кај постарите жени), иако големината на овие промени не е доволна за да се оправдаат прилагодувањата на дозата. Како генерална препорака, треба да се внимава при лекувањето на постарите лица (погледнете во точка 4.2 и 4.4).

Ренално нарушување: Пациенти со краен стадиум на бубрежна болест (ESRD) кои се на дијализа имале 2-пати повисоки вредности на Cmax и AUC на дулоксетинот во споредба со здравите волонтери. Фармакокинетските податоци за дулоксетин се ограничени кај пациентите со блага до умерена ренална инсуфициенција.

Хепатално нарушување: Умереното заболување на црниот дроб (Child Pugh класа Б) влијаело на фармакокинетиката на дулоксетинот. Во споредба со здравите волонтери, плазма клиренсот на дулоксетинот е за 79% понизок, полуживотот е за 2,3 пати подолг, и AUC е 3,7 пати повисока кај пациентите со умерено заболување на црниот дроб. Фармакокинетиката на дулоксетин и неговите метаболити не се проучени кај пациенти со лесна или тешка хепатална инсуфициенција.

Доилки: Присуството на дулоксетин било испитувано кај 6 доилки најмалку 12 недели после породувањето. Дулоксетин е откриен во млекото, и стабилните концентрации во мајчиното млеко изнесуваат приближно една четвртина од оние во плазмата. Количината на дулоксетин во мајчиното млеко е приближно 7 mg/ден, при дозирање од 40 mg два пати на ден. Доењето не влијае на фармакокинетиката на дулоксетинот.

Педијатриска популација: фармакокинетиката на дулоксетинот кај педијатриски пациенти на возраст од 7-17 години, со големо депресивно растројство по перорална администрација и режим на дозирање од 20 до 120 mg еднаш дневно се карактеризира со користење на анализа на населението врз основа на податоците од 3 студии. Предвидениот модел на стабилна плазматска концентрација на дулоксетинот кај педијатриски пациенти, главно се движи во рамките на концентрацијата кај возрасните пациенти.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Дулоксетин не беше генотоксичен во стандардните тестови и не беше канцероген кај стаорци. Во студијата за канцерогеност кај стаорци биле забележани мултинуклеирани клетки во црниот дроб во отсуство на други хистопатолошки промени. Не се познати клучниот механизам и клиничкото значење. Женките глувци кои примале дулоксетин во период од 2 години имале зголемена инциденца на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при високи дози од само (144 mg/kg/ден), но тие се сметаат како резултат на индукцијата на хепаталните микрозомални ензими. Релевантноста на овие податоци за глувците, за луѓето не е позната. Женките стаорци кои примале дулоксетин (45 mg/kg/ден), пред и за време на парењето и раната бременост, имале намалување на консумирањето на храна и на телесната тежина, нарушување на циклусот на парење, намалување на индексите на живородени и опстанокот на потомството и ретардација на растот на потомството при системско изложување на дози кои одговараат на максималното

клиничко изложување (AUC). Во една студија за ембриотоксичност кај зајаци забележана е повисока инциденца на кардиоваскуларни и скелетни малформации при системско изложување на дози под максималното клиничко изложување (AUC). Во една друга студија не биле забележани малформации при тестирање на повисока доза на различна сол на дулоксетинот.
Во пренаталните/постнаталните студии за токсичност кај стаорци, дулоксетинот предизвикал несакани дејства во однесувањето на потомството при изложеност под максималната клиничка изложеност (AUC).

Студии кај млади стаорци откриле минливи дејства врз невролошкото однесување, како и значително намалување на телесната тежина и конзумацијата на храна; хепатална ензимска индукција; и хепатоцелуларна вакуолизација при дози од 45 mg/kg/ден. Општиот профил на токсичност на дулоксетинот кај младите стаорци бил сличен со оној кај возрасните стаорци. Дозата која не предизвикува несакани дејства била одредена на 20 mg/kg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на капсулата
шеќерни сфери (сахароза, пченкарен скроб)
хипромелоза 6 цП
сахароза
аскорбинска киселина
хипромелоза ацетат сукцинат
талк
триетил цитрат
титаниум диоксид (E171)

Обвивка на капсулата
желатин
титаниум диоксид (E171),
индиго кармин (E132),
жолт железо оксид (E172) - само во капсулите од 60 mg
мастило (шелак, пропилен гликол (E1520), црн железо оксид (E172), калиум хидроксид (E525))

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер пакување (OPA/Alu/PE + DES фолија – Alu/PE фолија): 30 тврди гастрорезистентни капсули, во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со локалните закони.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30 x 30 mg: 11-6852/1
30 x 60 mg: 11-6851/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 01.07.2016
Датум на последна обнова: 08.07.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2026