

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Всяка капсула съдържа дулоксетин хидрохлорид, еквивалентен на 30 mg дулоксетин (duloxetine).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: всяка капсула съдържа 42,26 – 46,57 mg захароза.

Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Всяка капсула съдържа дулоксетин хидрохлорид, еквивалентен на 60 mg дулоксетин (duloxetine).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: всяка капсула съдържа 84,51 – 93,14 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда.

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Твърди, непрозрачни желатинови капсули с дължина приблизително 15,9 mm с бяло непрозрачно тяло и светлосиньо непрозрачно капаче, които съдържат почти бели до светлокафяво-жълти сферични пелети.

Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Твърди, непрозрачни желатинови капсули с дължина приблизително 19,4 mm с непрозрачно тяло с цвят слонова кост и светлосиньо непрозрачно капаче, които съдържат почти бели до светлокафяво-жълти сферични пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Дулоксетин Zentiva е показан при възрастни.
За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Голямо депресивно разстройство

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

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

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

Генерализирано тревожно разстройство

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

При пациенти със съпътстващи големи депресивни епизоди, началната и поддържащата доза е 60 mg веднъж дневно (моля, вижте също препоръките за дозиране по-горе).

Дози до 120 mg дневно са показали, че са ефективни и са оценявани с оглед на безопасността в клинични изпитвания. Следователно, при пациенти с незадоволително повлияване от 60 mg, може да се обмисли повишаване на дозата до 90 mg или 120 mg. Повишаването на дозата трябва да се основава на клиничния отговор и поносимостта.

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

Диабетна периферна невропатна болка

Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно, със или без храна. В клинични изпитвания са оценявани от гледна точка на безопасността дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg дневно, приложена на равни приеми. Плазмените концентрации на дулоксетин проявяват голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). Поради това, някои пациенти, които са отговорили незадоволително на 60 mg, могат да имат полза от по-висока доза.

Отговорът към лечението трябва да се оценява след 2 месеца. При пациенти с недостатъчно първоначално повлияване е малко вероятно да се наблюдава допълнителен отговор след този период.

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

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се препоръчва коригиране на дозата само въз основа на възрастта. Въпреки това, подобно на всеки лекарствен продукт, се изисква внимание когато се лекуват пациенти в старческа възраст, особено с 120 mg дулоксетин дневно при големи депресивни епизоди или генерализирано тревожно разстройство, за които данните са ограничени (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Дулоксетин Zentiva не трябва да се използва при пациенти с чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

Дулоксетин не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години за лечение на голямо депресивно разстройство, поради съображения относно безопасността и ефикасността (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

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

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

Прекъсване на лечението

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на Дулоксетин Zentiva с неселективни, необратими инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори) е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

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

Мидриаза

Съобщавана е мидриаза, свързана с дулоксетин, затова предписването на Дулоксетин Zentiva на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с повишен риск от остра тясногълна 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 при дулоксетин, 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 от лечението. 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 постепенно прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти с неконтролирана хипертония не трябва да се започва лечение с дулоксетин (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

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

Серотонинов синдром

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

Симптомите на серотонинов синдром може да включват 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 е необходимо едновременно лечение с дулоксетин и други серотонинергични средства, които могат да повлияят серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи, се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите, особено при започване на лечението и повишаване на дозата.

Жълт кантарион

При едновременно приложение на Дулоксетин Zentiva и растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) нежеланите реакции може да са по-чести.

Самоубийство

Голямо депресивно разстройство и генерализирано тревожно разстройство

Депресията се свързва с повишен риск от мисли за самоубийство, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Рискът се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи по време на първите няколко седмици на лечение или повече, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на подобно подобрение. Клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да нарастне през ранните етапи на възстановяване.

Други психични състояния, за които се предписва дулоксетин, може също да са свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. В допълнение, тези състояния може да са коморбидни с голямо депресивно разстройство. Следователно същите предпазни мерки, спазвани при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство, трябва да се спазват и при лечение на пациенти с други психични разстройства.

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.

Метаанализ на плацебо контролирани клинични изпитвания с лекарствени продукти - антидепресанти при психично разстройство 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).

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

Диабетна периферна невропатна болка

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

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

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

Кръвоизливи

Има съобщения за аномални кръвотечения, като екхимози, пурпура и стомашно-чревно кървене при 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.

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.

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 клиничните изпитвания, нежелани събития наблюдавани при рязко прекъсване на лечението са докладвани при около 45% от пациентите, лекувани с дулоксетин и при 23% от пациентите на плацебо. Рискът от симптоми на отнемане, наблюдавани при SSRI's и SRNI's може би зависи от множество фактори, включително продължителност и доза 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 по интензивност да бъдат тежки. 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).

Старческа възраст

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

Акатизия/психомоторно безпокойство

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

Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение на диабетна невропатна болка, големи депресивни епизоди, генерализирано тревожно разстройство и уринна стрес инконтиненция). Трябва да се избягва едновременната употреба 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, при употреба на дулоксетин (вж. точка 4.8). Повечето от тях настъпват по време на първите месеци от лечението. Характерът на чернодробното увреждане е предимно хепатоцелуларен. Дулоксетин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързвани с увреждане на черния дроб.

Захароза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори)

Поради риск от серотонинов синдром, дулоксетин не трябва да се използва в комбинация с неселективни, необратими моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори), или 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 Zentiva и преди започване на MAO-инхибитори (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременното приложение на Дулоксетин Zentiva 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 AUC₀₋₆ пъти. Затова

Дулоксетин Zentiva 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. безнодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

Серотонинергични лекарствени продукти

В редки случаи е съобщаван серотонинов синдром при пациенти, които използват SSRIs/SNRIs едновременно със серотонинергични лекарствени продукти. 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

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. Едновременното 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 коригиране 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 имат тесен терпевтичен индекс (като флекаинид, пропафенон и метопролол).

Перорални контрацептиви и други стероидни препарати

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

Антикоагуланти и антиагреганти

Изисква се повишено внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагуланти или антиагреганти поради потенциално повишен риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това, се съобщава за повишаване на стойностите на INR когато дулоксетин се прилага едновременно на пациенти, лекувани с варфарин. Все пак, едновременното приложение на дулоксетин и варфарин на здрави доброволци в стационарни условия, като част от клинично фармакологично проучване, 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

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

Индуктори на CYP1A2

Популационни фармакокинетични анализи показват, че пушачите имат почти 50% по-ниски плазмени концентрации на дулоксетин, в сравнение с непушачите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употреба на дулоксетин при бременни жени. Проучванията при 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). Въпреки, че връзката на ППХН с лечението със SNRI не е изследвана в проучвания, 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 новороденото 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.

Дулоксетин 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 въз основа на проучване при 6 пациентки с лактация, които не са кърмили своите деца. Изчислената 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 кърмачета не е установена, употребата на дулоксетин по време на кърмене не се препоръчва.

Фертилитет

В проучвания при животни, дулоксетин няма ефект върху мъжкия фертилитет, а ефекти при жени се наблюдават само при дози, които причиняват токсичност за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Дулоксетин може да се свърже със седирание и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомени, че ако получат седирание или замаяност, трябва да избягват потенциално рискови дейности като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо-контролирани клинични изпитвания.

Таблица 1: Нежелани реакции

Оценка на честотата: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$).

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
<i>Инфекции и инфестации</i>				
		Ларингит		
<i>Нарушения на имунната система</i>				
			Анафилактична реакция Нарушения, свързани със свръхчувствителност	
<i>Нарушения на ендокринната система</i>				
			Хипотиреоидизъм	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
	Намален апетит	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти с диабет)	Дехидратация Хипонатриемия СНАДС ⁶	
<i>Психични нарушения</i>				
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Нарушен оргазъм Ярки сънища	Суицидна идеация ^{5,7} Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Суицидно поведение ^{5,7} Мания Халюцинации Агресивност и гняв ⁴	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Главоболие Сомнолентност	Замаяност Летаргия Тремор Парестезия	Миоклония Акатизия ⁷ Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните крака Лошо качество на съня	Серотонинов синдром ⁶ Конвулсии ¹ Психомоторно безпокойство ⁶ Екстрапирамидни симптоми ⁶	
<i>Нарушения на очите</i>				
	Замъглено виждане	Мидриаза Нарушение на зрението	Глаукома	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
	Шум в ушите ¹	Вертиго Болка в ухото		
<i>Сърдечни нарушения</i>				
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия,		

		главно предсърдно мъждене		
<i>Съдови нарушения</i>				
	Повишено кръвно налягане ³ Зачервяване	Синкоп ² Хипертония ^{3,7} Ортостатична хипотония ² Периферна студенина	Хипертонична криза ^{3,6}	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Прозяване	Стягане в гърлото Епистаксис		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене Сухота в устата	Констипация Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Метеоризъм	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁷ Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия	Стоматит Хематохезия Лош дъх от устата Микроскопски колит ⁹	
<i>Хепатобилиарни 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	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителност Засилена тенденция за поява на хематоми	Синдром на Stevens-Johnson ⁶ Ангионевротичен оток ⁶	Кожен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
	Мускулно- скелетна болка Мускулен спазъм	Мускулно напрежение Потрепване на мускули	Тризмус	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
	Дизурия Често уриниране	Задържане на урина Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза	Променен мирис на урината	
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
	Еректилна дисфункция Нарушение на еякулацията Забавена	Гинекологично кървене Менструални нарушения Сексуална	Менопаузални симптоми Галакторея Хиперпролактинемия	

	еякулация	дисфункция Болка в тестисите		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
	Припадъци ⁸ Умора	Болка в гърдите ⁷ Патологични усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката		
<i>Изследвания</i>				
	Намаляване на теглото	Повишаване на теглото Повишение на креатинфосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта	Повишен холестерол в кръвта	

- 1 Случаи на конвулсии и случаи на шум в ушите са съобщавани също след прекъсване на лечението.
- 2 Случаи на ортостатична хипотония и синкоп са съобщавани особено в началото на лечението.
- 3 Вижте точка 4.4.
- 4 Случаи на агресия и гняв са съобщавани особено в началото или след прекъсване на лечението.
- 5 Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са съобщавани по време на лечение с дулоксетин или скоро след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).
- 6 Оценена честота на нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не са наблюдавани в плацебо контролирани клинични изпитвания.
- 7 Няма статистически значима разлика 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 изпитвания.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

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. точки 4.2 и 4.4).

През 12-седмичната остра фаза на три клинични изпитвания 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 се наблюдава повишаване на HbA1c и в групата на дулоксетин и в групата на рутинна терапия, но средното повишение е с 0,3% по-голямо в групата на лечение с дулоксетин. Наблюдава се леко повишение на кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите, лекувани с дулоксетин, докато тези лабораторни изследвания показват леко намаление в групата на рутинна терапия.

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

Педиатрична популация

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

Общо 467 пациенти от педиатричната популация, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин в клинични изпитвания, са получили средно намаление на теглото 0,1 kg към 10-та седмица, в сравнение с 0,9 kg средно увеличение при 353 пациенти, получаващи плацебо. След това в течение на четиримесечен до шестмесечен период на продължение, пациентите средно са имали склонност към възстановяване на теглото до очаквания изходен персентил въз основа на популационните данни от възрастниците, съответни по възраст и пол.

В проучвания с продължителност до 9 месеца при пациентите от педиатричната популация, лекувани с дулоксетин, се наблюдава общо средно намаление от 1% на персентила за ръст (намаление от 2% при деца (7-11 години) и увеличение с 0,3% при юноши (12-17 години)) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

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

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

зависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонина и норадреналин в различни области на мозъка при животни.

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

Голямо депресивно разстройство

Дулоксетин е проучван в клинична програма, която включва 3 158 пациенти (експозиция от 1 285 пациентогодини), отговарящи на DMS-IV критериите за голяма депресия. Ефикасността на дулоксетин при препоръчителна дневна доза 60 mg веднъж дневно е показана при три от трите рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод. Общо, ефикасността на дулоксетин е демонстрирана при дневна доза между 60 и 120 mg в общо пет от седем рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод.

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

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

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

Ефектът от прилагането на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти с депресия в старческа възраст (≥ 65 години) е оценен специфично в проучване, показващо статистически значима разлика в намаляването на HAM-D17 резултата при пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с плацебо. Поносимостта на дулоксетин 60 mg веднъж дневно при пациенти в старческа възраст е сравнима с тази, наблюдавана при по-млади възрастни пациенти. Данните обаче при пациенти, изложени на максималната доза (120 mg дневно) са ограничени и затова се препоръчва повишено внимание при лечение на тази популация.

Генерализирано тревожно разстройство

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

Дулоксетин показва статистически значимо предимство спрямо плацебо, измерено чрез подобрене на общия резултат по скалата за тревожност на Hamilton (Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)) и резултата за общо функционално разстройство по скала за инвалидност на Sheehan (Sheehan Disability Scale (SDS)). Степените на повлияване и ремисия са също по-високи при дулоксетин в сравнение с плацебо. Дулоксетин показва сравними резултати за ефикасност с тези на венлафаксин от гледна точка подобрене на общия резултат по HAM-A.

При проучване за профилактика на рецидив, пациентите, повлияващи се от 6-месечно открито лечение в остра фаза с дулоксетин, са рандомизирани да получават или дулоксетин, или плацебо за още 6 месеца. Дулоксетин 60 mg до 120 mg веднъж дневно показва статистически значимо предимство в сравнение с плацебо ($p < 0,001$) при профилактиката на рецидив, измерено чрез времето до поява на рецидив. Честотата на рецидив през 6-месечния двойно-сляп период на проследяване е 14% при дулоксетин и 42% при плацебо.

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

Диабетна периферна невропатна болка

Ефикасността на дулоксетин при лечение на диабетна невропатна болка е установена при 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с фиксирана доза при възрастни (възраст от 22- до 88 години) с диабетна невропатна болка в продължение поне на 6 месеца. Пациентите, отговарящи на критериите за голямо депресивно разстройство, са изключени от тези проучвания. Първичният показател за резултат е седмичната средна стойност на 24-часовата болка, която е отразявана в ежедневен дневник на пациентите по 11-точковата скала на Likert. В двете проучвания, дулоксетин 60 mg веднъж дневно и 60 mg два пъти дневно значително намалява болката, в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е видим през първите седмици на лечение. Разликата в средното подобрене между двете рамена на активно лечение не е значителна. Отбелязано е най-малко 30% съобщавано намаляване на болката при приблизително 65% от лекуваните с дулоксетин пациенти срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за най-малко 50% редукция на болката са съответно 50% и 26%. Степента на клиничен отговор (50% или повече подобрене на болката) е анализирана според това дали пациентът е проявил сомнолентност по време на лечението или не. При пациентите, които не са проявили сомнолентност е наблюдаван клиничен отговор при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин и 27% от пациентите на плацебо. Степента на клиничен отговор при пациентите, проявили сомнолентност е 60% на дулоксетин и 30% на плацебо. Пациентите, които не показват намаляване на болката от 30% в рамките на 60 дни лечение е малко вероятно да достигнат това ниво при по-нататъшно лечение.

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

Педиатрична популация

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

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, паралелни клинични изпитвания при 800 педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство (вж. точка 4.2). Тези две проучвания включват 10-седмична плацебо-контролирана и активно-контролирана (флуоксетин) остра фаза, последвана от шестмесечен период на продължение на активно контролирано лечение. Нито групата, лекувана с дулоксетин (30-120 mg), нито групата с активна

контрола (флуоксетин 20-40 mg) статистически се различават от плацебо по отношение на промяната в общите резултати по скалата Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) от изходния до крайния момент. Прекъсване на лечението поради нежелани събития е по-често при пациентите, приемащи дулоксетин, в сравнение с тези, лекувани с флуоксетин, в повечето случаи поради гадене. По време на 10-седмичния период на активно лечение е съобщавано за суицидно поведение (дулоксетин 0/333 [0%], флуоксетин 2/225 [0,9%], плацебо 1/220 [0,5%]). През целия 36-седмичен курс на проучването, 6 от 333 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин, и 3 от 225 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават флуоксетин, са проявили суицидно поведение (експозиция-коригираната честота на суицидно поведение е 0,039 събития на пациент на година за дулоксетин, и 0,026 за флуоксетин). Освен това, един пациент, който е преминал от плацебо на лечение с дулоксетин, е имал суицидно поведение по време на приема на дулоксетин.

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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ дулоксетин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на голямо депресивно разстройство, диабетна невропатна болка и генерализирано тревожно разстройство. (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

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

Разпределение

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

Биотрансформация

Дулоксетин се метаболизира екстензивно и метаболитите са екскретират основно с урината. Цитохромите P450-2D6 и 1A2 катализират образуването на два основни метаболита глюкоронид конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6- метокси дулоксетин. Въз основа на *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин се считат фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, които са лоши метаболитори 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, плазменният 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

Установени са фармакокинетични разлики между мъже и жени (видимият 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 пациенти от женски пол.

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 с бъбречна недостатъчност, които са на диализа имат 2 пъти по-високи стойности на C_{max} и AUC за дулоксетин, в сравнение с здрави лица. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност фармакокинетичните данни за дулоксетин са ограничени.

Чернодробно увреждане

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

Кърмещи майки

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

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Захароза

Царевично нишесте

Хипромелоза

Талк

Хипромелоза ацетат сукцинат

Триетил цитрат

Състав на капсулата

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Капаче на капсулата

- Индиго кармин (E132)
- Титанов диоксид (E171)
- Желатин

Тяло на капсулата

- Титанов диоксид (E171)
- Желатин

Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Капаче на капсулата

- Индиго кармин (E132)
- Титанов диоксид (E171)
- Желатин

Тяло на капсулата

- Жълт железен оксид (E172)

- Титанов диоксид (E171)
- Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни блистери от PVC/PCTFE/Al, картонена кутия

Опаковка:

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
7, 28 и 98 капсули

Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
28, 56, 84 и 98 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003

Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007

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

20 август 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

S.C. Zentiva S.A
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bucharest
Румъния

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа дулоксетин хидрохлорид, еквивалентен на 30 mg дулоксетин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива капсула, твърда

7 твърди стомашно-устойчиви капсули
28 твърди стомашно-устойчиви капсули
98 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка Република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дулоксетин Zentiva 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа дулоксетин хидрохлорид, еквивалентен на 60 mg дулоксетин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива капсула, твърда

28 твърди стомашно-устойчиви капсули

56 твърди стомашно-устойчиви капсули

84 твърди стомашно-устойчиви капсули

98 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка Република

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Дулоксетин Zentiva 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Дулоксетин Zentiva 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин Zentiva 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Дулоксетин (Duloxetine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Дулоксетин Zentiva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дулоксетин Zentiva
3. Как да приемате Дулоксетин Zentiva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Дулоксетин Zentiva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Дулоксетин Zentiva и за какво се използва

Дулоксетин Zentiva съдържа активното вещество дулоксетин. Дулоксетин Zentiva повишава нивата на серотонин и норадреналин в нервната система.

Дулоксетин Zentiva се използва при възрастни за лечение на:

- депресия;
- генерализирано тревожно разстройство (хронично чувство за тревожност или нервност);
- диабетна невропатна болка (често описвана като парене, боцкане, смъдене, стрелкане или болка, или като електрически шок. Може да има загуба на усещане в засегнатата област, или усещания като допир, топлина, студ или натиск могат да предизвикат болка).

При повечето хора с депресия или тревожност, Дулоксетин Zentiva започва да действа в рамките на две седмици от началото на лечението, но може да отнеме 2-4 седмици преди да се почувствате по-добре. Кажете на Вашия лекар, ако нямате подобрене след този период. Вашият лекар може да продължи да Ви изписва Дулоксетин Zentiva, когато се чувствате по-добре, за да предотврати възобновяване на Вашата депресия или тревожност.

При хора с диабетна невропатна болка, лечението може да отнеме няколко седмици, преди да се почувствате по-добре. Кажете на Вашия лекар, ако нямате подобрене след 2 месеца.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Дулоксетин Zentiva

Не приемайте Дулоксетин Zentiva, ако:

- сте алергични към дулоксетин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- имате чернодробно заболяване;
- имате тежко бъбречно заболяване;

- приемате или през последните 14 дни сте приемали друго лекарство, известно като моноаминооксидазен инхибитор (MAO-инхибитор) (вижте „Други лекарства и Дулоксетин Zentiva”);
- приемате флувоксамин, който обикновено се използва за лечение на депресия, ципрофлоксацин или еноксацин, които обикновено се използват за лечение на някои инфекции.

Говорете с Вашия лекар, ако имате високо кръвно налягане или сърдечно заболяване. Вашият лекар ще Ви каже, дали трябва да приемате Дулоксетин Zentiva.

Предупреждения и предпазни мерки

По-долу са посочени причините, поради които Дулоксетин Zentiva може да бъде неподходящ за Вас. Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете Дулоксетин Zentiva, ако:

- приемате лекарства за лечение на депресия (вижте „Други лекарства и Дулоксетин Zentiva”);
- приемате жълт кантарион при лечение с билки (*Hypericum perforatum*);
- имате бъбречно заболяване;
- сте имали гърчове (припадъци);
- сте имали мания;
- страдате от биполярно разстройство;
- имате проблеми с очите, като определени видове глаукома (повишено налягане в очите);
- имате анамнеза за нарушения, свързани с кръвене (склонност към появата на синини);
- сте изложени на риск от ниски нива на натрий (например, ако приемате диуретици, особено ако сте в старческа възраст);
- в момента се лекувате с друго лекарство, което може да причини увреждане на черния дроб;
- приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин (вижте „Други лекарства и Дулоксетин Zentiva”).

Дулоксетин Zentiva може да доведе до усещане за безпокойство или неспособност за седене или стоене на едно място. Вие трябва да кажете на Вашия лекар, ако това Ви се случи.

Суицидни мисли и влошаване на Вашата депресия или тревожно разстройство

Ако сте депресирани и/или имате тревожно разстройство, то Вие може понякога да имате мисли за самонараняване или самоубийство. Тези мисли може да зачестят, когато за пръв път започвате лечение с антидепресанти, тъй като за постигането на ефект всички тези лекарства се нуждаят от време – обикновено около две седмици, но понякога по-дълго.

По-вероятно е да мислите по този начин, ако:

- сте имали преди това мисли за самоубийство или самонараняване;
- сте млад възрастен пациент. Информация от клинични проучвания сочи повишен риск за поведение, свързано със самоубийство, при възрастни под 25 години с психични състояния, лекувани с антидепресант.

Ако имате мисли за самонараняване или самоубийство по което и да е време, свържете се с Вашия лекар или отидете незабавно в болница.

Може да сметнете за полезно да разкажете на роднина или на близък приятел, че сте депресирани или имате тревожно разстройство и да ги помолите да прочетат тази листовка. Можете да ги помолите да Ви кажат, ако смятат, че Вашата депресия или тревожност се влошават или, ако те са обезпокоени от промените в поведението Ви.

Деца или юноши под 18-годишна възраст

Дулоксетин Zentiva нормално не трябва да се употребява за деца или юноши под 18-годишна възраст. Също така, трябва да знаете, че пациентите под 18 години са с повишен риск от нежелани реакции като опити и мисли за самоубийство и враждебност (предимно агресия, опозиционно поведение и гняв), когато приемат този клас лекарства. Независимо от това, Вашият лекар може да предпише Дулоксетин Zentiva на пациенти под 18 години, ако е преценил, че това е в техен интерес. Ако Вашият лекар е предписал Дулоксетин Zentiva на пациент под 18 години и Вие искате да обсъдите това, моля обърнете се отново към Вашия лекар. Трябва да информирате лекаря, ако някои от

симптомите, посочени по-горе се проявят или влошат, когато пациенти под 18 години приемат Дулоксетин Zentiva. Освен това, дългосрочните ефекти на дулоксетин върху безопасността по отношение на растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие за тази възрастова група все още не са установени.

Други лекарства и Дулоксетин Zentiva

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Основната съставка на Дулоксетин Zentiva, дулоксетин, се използва в други лекарства за други състояния: диабетна невропатна болка, депресия, тревожност и незадържане на урина. Използването на повече от едно от тези лекарства, по едно и също време, трябва да се избягва. Консултирайте се с Вашия лекар, ако вече приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин.

Вашият лекар ще реши дали можете да приемате Дулоксетин Zentiva с други лекарства. **Не започвайте или не спирайте приема на каквито и да било лекарства, включително и на такива без рецепта или растителни лекарствени продукти, преди да се посъветвате с Вашия лекар.**

Трябва също да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от следните:

- **Моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори):** Вие не трябва да приемате Дулоксетин Zentiva, ако приемате или наскоро сте приемали (в рамките на последните 14 дни) друго лекарство за депресия, наричано моноаминооксидазен инхибитор (MAO-инхибитор). Примери за MAO-инхибитори са моклобемид (антидепресант) и линезолид (антибиотик). Приемът на MAO-инхибитори с много лекарства по лекарско предписание, включително Дулоксетин Zentiva, може да доведе до сериозни или дори животозастрашаващи нежелани реакции. Трябва да изчакате поне 14 дни, след като сте спрели приема на MAO-инхибитор, преди да можете да вземете Дулоксетин Zentiva. Също така е необходимо да изчакате поне 5 дни, след като спрете да приемате Дулоксетин Zentiva, преди да вземете MAO-инхибитори.
- **Лекарства, които предизвикват сънливост:** Това включва лекарства, предписани от Вашия лекар, включително бензодиазепини, силни обезболяващи, антипсихотици, фенобарбитал и антихистамини.
- **Лекарства, повишаващи нивото на серотонин:** Триптани, трамадол, триптофан, SSRIs (като пароксетин и флуоксетин), SNRIs (като венлафаксин), трициклични антидепресанти (като кломипрамин, amitриптилин), петидин, жълт кантарион и MAO-инхибитори (като моклобемид и линезолид). Тези лекарства повишават риска от нежелани реакции; ако получите някакви необичайни симптоми при едновременното приемане на тези лекарства с Дулоксетин Zentiva, трябва да се консултирате с Вашия лекар.
- **Перорални антикоагуланти или антиагреганти:** Лекарства, които разреждат кръвта или пречат на кръвта да се съсирва. Тези лекарства могат да повишат риска от кървене.

Дулоксетин Zentiva с храна, напитки и алкохол

Дулоксетин Zentiva може да се приема със или без храна. Необходимо е повишено внимание, ако приемате алкохол, докато сте на лечение с Дулоксетин Zentiva.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Уведомете Вашия лекар, ако забременеете, или ако планирате забременяване, докато приемате Дулоксетин Zentiva. Използвайте Дулоксетин Zentiva само след като сте обсъдили с Вашия лекар потенциалните ползи и всички възможни рискове за нероденото дете.

Уверете се, че Вашата акушерка и/или лекар знаят, че получавате Дулоксетин Zentiva. Когато подобни лекарства (SSRIs) са приемани по време на бременност, може да се повиши риска от сериозно състояние при бебетата, наречено персистираща белодробна хипертония при новороденото (ППХН), което кара бебето да диша учестено и да изглежда посиняло. Тези

симптоми обикновено започват през първите 24 часа след раждането на бебето. Ако това се случи на Вашето бебе, трябва незабавно да се свържете с Вашата акушерка и/или лекар.

Ако приемате Дулоксетин Zentiva към края на бременността си, Вашето бебе може да има някои симптоми, когато се роди. Те започват обикновено при раждането или в рамките на няколко дни след раждането на Вашето бебе. Тези симптоми може да включват отпуснати мускули, треперене, нервност, нарушено хранене, затруднение с дишането и гърчове. Ако Вашето бебе има някой от тези симптоми при раждането си, или се безпокоите за неговото здраве, свържете се с Вашия лекар или акушерка, които ще са в състояние да Ви посъветват.

- Уведомете Вашия лекар, ако кърмите. Не се препоръчва употребата на Дулоксетин Zentiva по време на кърмене. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

Шофиране и работа с машини

Дулоксетин Zentiva може да Ви накара да се чувствате сънливи или замаяни. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не разберете как ще Ви повлияе Дулоксетин Zentiva.

Дулоксетин Zentiva съдържа захароза

Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Дулоксетин Zentiva

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дулоксетин Zentiva е за перорално приложение. Трябва да поглъщате капсулата цяла, с чаша вода.

За депресия и диабетна невропатна болка:

Обичайната доза Дулоксетин Zentiva е 60 mg веднъж дневно, но Вашият лекар ще предпише дозата, която е подходяща за Вас.

За генерализирано тревожно разстройство:

Обичайната начална доза Дулоксетин Zentiva е 30 mg веднъж дневно, след което повечето пациенти приемат 60 mg веднъж дневно, но Вашият лекар ще Ви предпише правилната за Вас доза. Дозата може да се коригира до 120 mg на ден въз основа на това как се повлиявате от Дулоксетин Zentiva.

За да не забравите за приема на Дулоксетин Zentiva, по-лесно е да приемате лекарството по едно и също време всеки ден.

Говорете с Вашия лекар относно това в продължение на колко време ще трябва да приемате Дулоксетин Zentiva. Не спирайте приема на Дулоксетин Zentiva или не променяйте Вашата доза без да сте се консултирали с Вашия лекар. Правилното лечение на Вашето заболяване е важно, за да се почувствате по-добре. Ако не лекувате Вашето състояние, то може да не отзвучи, може да стане по-сериозно и по-трудно лечимо.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дулоксетин Zentiva

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт незабавно, ако сте приели по-голямо количество Дулоксетин Zentiva от предписаното от Вашия лекар. Признаците на предозиране са сънливост, кома, серотонинов синдром (рядко срещана реакция, която може да доведе до чувство на голямо щастие, сънливост, непохватност, безпокойство, чувство на опиянение, треска, изпотвяване или мускулна скованост), припадъци, повръщане и ускорен пулс.

Ако сте пропуснали да приемете Дулоксетин Zentiva

Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага след като си спомните. В случай, че е време за Вашата следваща доза, прескочете пропуснатата и вземете само една доза, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Не приемайте повече от дневното количество Дулоксетин Zentiva, назначено Ви за един ден.

Ако сте спрели приема на Дулоксетин Zentiva

НЕ спирайте да приемате Вашите капсули без съвет от Вашия лекар, дори ако се чувствате по-добре. Ако Вашият лекар счете, че вече не се нуждаете от Дулоксетин Zentiva, той или тя ще Ви посъветва да намалявате Вашата доза в продължение на поне 2 седмици, преди окончателното спиране на лечението.

Някои пациенти, които спират приема на Дулоксетин Zentiva внезапно, са получили симптоми като:

- замаяност, изтръпване, усещане за иглички и мравучкане, или подобно на преминаване на електрически ток (особено в областта на главата), нарушения на съня (ярки сънища, кошмари, безсъние), умора, сънливост, чувство на безпокойство и възбуда, чувство на тревожност, гадене или повръщане, треперене (тремор), главоболие, болка в мускулите, чувство на раздразнителност, диария, прекомерно изпотяване или световъртеж.

Тези симптоми обикновено не са сериозни и изчезват в рамките на няколко дни, но ако имате симптоми, които Ви тревожат, попитайте Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тези реакции обикновено са леки до умерени и често изчезват след няколко седмици.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие, сънливост;
- повдигане (гадене), сухота в устата.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- липса на апетит;
- проблеми със съня, чувство на възбуда, намалено полово влечение, тревожност, трудно достигане или липса на оргазъм, ярки сънища;
- замаяност, усещане на слабост, тремор, изтръпване, включително изтръпване, бодежи или мравучкане по кожата;
- замъглено зрение;
- шум в ушите (чуване на шум в ушите, когато няма външен източник на звук);
- усещане ударите на сърцето в гърдите;
- повишено кръвно налягане, зачервяване;
- по-често прозяване;
- запек, диария, стомашна болка, гадене (повръщане), киселини или лошо храносмилане, отделяне на газове;
- засилено потене, (сърбящ) обрив;
- мускулна болка, мускулен спазъм;
- болезнено уриниране, често уриниране;
- проблеми с достигане на ерекция, промени в еякулацията;
- припадъци (главно при хора в старческа възраст), умора;
- загуба на теглото.

Децата и юношите на възраст под 18 години с депресия, които са лекувани с това лекарство, имат малка загуба на тегло, когато за първи път започват да го приемат. Теглото се повишава до съответното при другите деца и юноши от тяхната възраст и пол след 6 месеца от лечението.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на гърлото, причиняващо дрезгав глас;
- мисли за самоубийство, проблеми със съня, скърцане със зъби или стискане на зъби, чувство на дезориентация, липса на мотивация;
- внезапни неволни конвулсии или потрепвания на мускулите, усещане за безпокойство или неспособност да седите или стоите спокойно, нервност, затруднена концентрация, промени във вкусовите усещания, затруднено контролиране на движението, напр. липса на координация или неволни движения на мускулите, синдром на неспокойните крака, лош сън;
- разширени зеници (тъмната централна част на окото), проблеми със зрението;
- чувство на сънливост или „виене на свят“ (световъртеж), болка в ушите;
- учестено и/или неритмично биене на сърцето;
- припадък, замаяност, причерняване или припадане при изправяне, студени пръсти на ръцете и/или на краката;
- стягане в гърлото, кръвоизливи от носа;
- повръщане на кръв или катранено-черни изпражнения (фекалии), гастроентерит, оригване, затруднено преглъщане;
- възпаление на черния дроб, което може да причини коремна болка и пожълтяване на кожата или на бялото на очите;
- нощни изпотявания, обрив, студена пот, чувствителност към слънчевата светлина, повишена склонност към образуване на синини;
- мускулно напрежение, потрепване на мускулите;
- затруднение или невъзможност за уриниране, затруднено начало на уринирането, необходимост от уриниране през нощта, необходимост от по-често уриниране от обикновено, слаба струя на урината;
- необичайно вагинално кървене, нарушен менструален цикъл, включително тежки, болезнени, нередовни или продължителни менструални цикли, необичайно леки или липсващи менструални цикли, болка в тестисите или скротума;
- болка в гръдния кош, чувство за студ, жажда, треперене, чувство за топлина, необичайна походка;
- покачване на теглото;
- Дулоксетин Zentiva може да причини ефекти, които Вие може да не усетите, като повишаване на чернодробните ензими или на нивото на калий, креатинин фосфокиназа, захар или холестерол в кръвта.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност, с подуване на езика или устните, алергични реакции;
- намалена функция на щитовидната жлеза, което може а причини умора или повишаване на теглото;
- обезводняване, ниски нива на натрий в кръвта (главно при хора в старческа възраст; симптомите може да включват усещане за замаяност, слабост, чувство за обърканост, сънливост или силна умора, или гадене или повръщане, по-сериозни признаци са прилошаване, пристъпи или припадъци), синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС);
- самоубийствено поведение, мания (свръхактивност, надпреварващи се мисли и намалена нужда от сън), халюцинации, агресивност и гняв;
- „Серотонинов синдром“ (рядко срещана реакция, която може да доведе до чувство на голямо щастие, сънливост, непохватност, безпокойство, чувство на опиянение, треска, изпотяване или скованост на мускулите), припадъци;
- повишено очно налягане (глаукома);
- възпаление на устата, поява на яркочервена кръв в изпражненията, лош дъх, възпаление на дебелото черво (предизвикващо диария);

- чернодробна недостатъчност, жълто оцветяване на кожата или на бялото на очите (жълтеница);
- синдром на Стивънс-Джонсън (сериозно заболяване с образуване на мехури по кожата, устата, очите и половите органи), сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото (ангиоедем);
- съкращаване на челюстните мускули;
- променен мирис на урината;
- менопаузални симптоми, необичайно отделяне на кърма при мъже или жени.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Дулоксетин Zentiva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка/блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Дулоксетин Zentiva

Активното вещество е дулоксетин. Всяка капсула съдържа дулоксетин хидрохлорид, еквивалентен на 30 mg или 60 mg дулоксетин.

Другите съставки са:

Капсулно съдържимо: захароза, царевично нишесте, хипромелоза, талк, хипромелоза ацетат сукцинат, триетил цитрат.

Състав на капсулата:

Дулоксетин Zentiva 30 mg:

Капаче на капсулата: Индиго кармин (E132), титанов диоксид (E171), желатин

Тяло на капсулата: титанов диоксид (E171), желатин

Дулоксетин Zentiva 60 mg:

Капаче на капсулата: Индиго кармин (E132), титанов диоксид (E171), желатин

Тяло на капсулата: жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), желатин

Как изглежда Дулоксетин Zentiva и какво съдържа опаковката

Дулоксетин Zentiva е твърда стомашно-устойчива капсула. Всяка капсула Дулоксетин Zentiva съдържа пелети дулоксетин хидрохлорид с покритие за защита от стомашната киселина.

Дулоксетин Zentiva е наличен в 2 концентрации: 30 mg и 60 mg.

Капсулите от 30 mg са твърди, непрозрачни желатинови капсули с дължина приблизително 15,9 mm с бяло непрозрачно тяло и светлосиньо непрозрачно капаче, които съдържат почти бели до светлокафяво-жълти сферични пелети.

Капсулите от 60 mg са твърди, непрозрачни желатинови капсули с дължина приблизително 19,4 mm с непрозрачно тяло с цвят слонова кост и светлосиньо непрозрачно капаче, които съдържат почти бели до светлокафяво-жълти сферични пелети.

Дулоксетин Zentiva 30 mg е наличен в опаковки от 7, 28, и 98 капсули.

Дулоксетин Zentiva 60 mg е наличен в опаковки от 28, 56, 84 и 98 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка Република

Производител

S.C. Zentiva S.A

Theodor Pallady Nr 50

032266 Bucharest

Румъния

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.