

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 30 mg дулоксетин (*duloxetine*) (като хидрохлорид).

Помощни вещества: захароза 8,6 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди стомашно-устойчиви капсули.

Непрозрачно бяло тяло, върху което е напечатано '30 mg' и непрозрачно синьо капаче с напечатано '9543' върху него.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на диабетна периферна невропатична болка при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Възрастни

Началната и препоръчаната поддържаща доза е 60 mg дневно с или без храна. В клинични проучвания с оглед на безопасност са оценявани дозировки над 60 mg еднократно дневно до максимална доза от 120 mg дневно, приложена разделена на еднакви дози. Плазмената концентрация на дулоксетин показва голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). От това следва, че някои пациенти, които реагират недостатъчно на 60 mg, могат да имат полза от по-висока доза.

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

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

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст единствено въз основа на възрастта. Все пак е необходимо да се прояви внимание, когато се лекуват пациенти в напреднала възраст (вж. точка 5.2).

Деца и юноши

Няма опит при деца и юноши (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Бъбречна недостатъчност

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

Прекъсване на лечението

Трябва да се избягва рязкото прекъсване. При прекъсване на лечението с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко една до две седмици, за да се намали рискът от реакции на отнемане (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата или при прекъсване на лечението се появяват симптоми на непоносимост, трябва да се има предвид подновяване на назначената преди това доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-постепенно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Противопоказана е едновременната употреба на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата - MAO-инхибитори (вж. точка 4.5).

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага в комбинация с флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (напр. мощни инхибитори на CYP1A2), тъй като подобно комбиниране води до повишаване на плазмените концентрации на дулоксетин (вж. точка 4.5).

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

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

Мидриаза

Съобщавана е мидриазата, свързана с дулоксетин, затова предписването на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с риск за развитие на остра затритоъгълна 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 норадренергичният ефект на дулоксетин. Докладвани са случаи на хипертонична криза при лечение с дулоксетин, особено при пациенти със съществуваща вече хипертония. Затова при пациентите с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване се препоръчва проследяване на кръвното налягане особено през първия месец на лечение. Дулоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти, чието състояние може да се компрометира от повишаване на сърдечната честота или от повишаване на кръвното налягане. Дулоксетин трябва да се прилага внимателно и с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболизъм. (вж. точка 4.5). При пациенти с постоянно повишение на кръвното налягане докато приемат 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/минута). За пациенти с тежко бъбречно увреждане, вижте точка 4.3. Вижте точка 4.2 за информация по отношение на пациентите с лека до умерена бъбречна дисфункция.

Употреба с антидепресанти

Трябва да се упражни внимание, когато се употребява DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM в комбинация с антидепресанти. По-специално комбинирането със селективни обратими MAO-инхибитори не се препоръчва.

Жълт кантарион

Нежеланите лекарствени ефекти може да са по-чести при едновременната употреба на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Депресия, суицидни мисли и поведение

Въпреки че DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не е показан за лечение на депресия, неговото активно вещество (дулоксетин) присъства и в списъка на антидепресантите. Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Този риск персистира до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи по време на първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно до настъпване на такова подобрение. Всеобщ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване. Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е известно, че са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания на лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст. Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечението с дулоксетин или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да насърчават пациентите да съобщават за всички мрачни мисли или чувства или депресивни симптоми по всяко време. Ако по време на лечението с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, пациентът стане тревожен или развие симптоми на депресия, трябва да се потърси специализирана медицинска консултация, тъй като депресията е сериозно медицински състояние. Ако се вземе решение за започване на фармакологично лечение с антидепресанти, се препоръчва постепенно преустановяване приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (вж. точка 4.2).

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Не са провеждани клинични проучвания с дулоксетин при педиатрични популации. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Суицид-свързано поведение (опити за самоубийство и мисли за самоубийство) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако се основаваме на клиничната нужда и въпреки това се взема решение за лечение, то пациентът трябва внимателно да се наблюдава за поява на суицидни симптоми. Като допълнение липсват данни относно дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното, и поведенческо развитие.

Кръвоизливи

Докладвани са случаи на аномално кървене, като екхимози, пурпура и кървене от стомашно-чревния тракт при прием на селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs) и инхибитори на обратното поемане на серотонин/норадреналин (SNRIs). Препоръчва се внимание при пациентите, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите както и при пациенти с известна склонност към кървене.

Хипонатриемия

Хипонатриемия е съобщавана рядко, предимно при пациенти в напреднала възраст, приемащи DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Необходимо е внимание при пациентите с повишен риск за хипонатриемия; като такива в напреднала възраст, пациенти с цироза или дехидратирани пациенти или пациенти, лекувани с диуретици. Хипонатриемията може да се дължи на синдрома на неадекватна секреция на анти-диуретичен хормон (СНАДС).

Прекъсване на лечението

Симптомите на отнемане са чести при прекъсване на лечението, особено в случаите, когато прекъсването се извършва рязко (вж. точка 4.8). В клинични проучвания нежелани събития, наблюдавани при рязко прекъсване на лечението, са наблюдавани при около 45% от пациентите, лекувани с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, и при 23% от пациентите, приемали плацебо.

Рискът от симптоми на отнемането, наблюдавани при SSRI's и SRNI's, може би зависи от множество фактори, включително продължителност и дозировка на лечението и темп на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции са посочени в точка 4.8. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, въпреки че при някои от пациентите те могат да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но са докладвани и редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. В повечето случаи тези симптоми са самолимитиращи се и обикновено преминават в рамките на 2 седмици, макар че при някои индивиди, те могат да са налице по-дълго (2-3 месеца и повече). По тази причина се уведомява, че дулоксетин трябва постепенно да се намалява, когато се преустановява лечението в течение на период не по-малко от 2 седмици съобразно нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

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 често от неспособност за седене и стоене на едно място. Това е по-вероятно да се прояви през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получат тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение на диабетна невропатична болка, големи депресивни епизоди, както и стрес инконтиненция на урината). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

Хепатит/повишени чернодробни ензими

Съобщавани са случаи на чернодробно увреждане, включително тежко повишение на чернодробните ензими (>10 пъти над горната граница на нормата), хепатит и жълтеница при лечение с 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 внимание при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързвани с увреждане на черния дроб.

Захароза

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM стомашно-устойчиви капсули съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми, като 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

Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС: с изключение на случаите, описани в този раздел, рискът от употребата на дулоксетин в комбинация с други ЦНС-активни лекарствени продукти систематично не е оценяван. Следователно се препоръчва повишено внимание при приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM в комбинация с други, действащи върху централната нервна система, лекарствени продукти или субстанции, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (напр., бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенотарбитал, седативни антихистамини).

Инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори): поради риск от серотонинов синдром, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се използва в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори) или в рамките на най-малко 14 дни от преустановяване на лечението с даден MAO-инхибитор. Въз основа на елиминационния полуживот на дулоксетин е необходимо да изминат най-малко 5 дни след спиране на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM преди започване на лечение с MAO-инхибитор (вж. точка 4.3).

За селективни обратими MAO-инхибитори като моклобемид рискът от серотонинов синдром е по-нисък. Все пак едновременната употреба на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM със селективни обратими MAO-инхибитори не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Серотонинов синдром: в редки случаи е съобщавано за появата на серотонинов синдром при пациенти, приемащи SSRIs (напр., пароксетин, флуоксетин) едновременно със серотонинергични лекарствени продукти. Препоръчва се повишено внимание, ако DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM се използва едновременно със серотонинергични антидепресанти като SSRIs, трициклически антидепресанти като кломипрамин или амитриптилин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), венлафаксин или триптани, трамадол, петидин и триптофан.

Ефект на дулоксетин върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани чрез CYP1A2: Фармакокинетичните свойства на теофилин, който е субстрат на CYP1A2, не са се повлияли значително от едновременното приложение на дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6: Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза от 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, който е CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава стационарната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) със 71 %, но не повлиява фармакокинетичните свойства на неговия активен 5-хидроксил метаболит, поради което не се препоръчва корекция на дозата. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM с лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно чрез CYP2D6 (риспердон, трициклически антидепресанти [ТЦАД] като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особено, ако те имат тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропafenон и метропролол).

Перорални контрацептиви и други стероидни препарати: резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не причинява каталитично активиране на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания върху лекарствените взаимодействия не са провеждани.

Антикоагуланти и антиагреганти: Изисква се внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагуланти или антиагреганти, поради потенциално повишен риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това е съобщавано повишаване на стойностите на INR, когато на пациенти, лекувани с варфарин, се прилага

едновременно дулоксетин. Все пак, едновременното прилагане на дулоксетин и варфарин на здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, при стационарно състояние не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходното ниво или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

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

Инхибитори на CYP1A2: тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2, вероятно води до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), който е мощен инхибитор на CYP1A2, намалява апарентния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC₀₋₆ 6 пъти. Следователно DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин (вж. точка 4.3).

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни относно употребата 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 при хора не е известен. Като с другите серотонергични лекарствени продукти, могат да настъпят симптоми на отнемане у новороденото след прием на дулоксетин от майката в периода близко до термина. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM трябва да се използва при бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да се съветват да уведомяват своите лекари, ако са бременни или, ако имат намерение да забременеят по време на лечението.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM може да бъде свързан със седация и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седация или замаяност, те трябва да избягват потенциално рисковани работи като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблица 1 описва нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при спонтанни съобщения и при плацебо-контролирани клинични проучвания (включващи общо 6 828 пациенти, 4 199 на дулоксетин и 2 629 на плацебо).

Най- често наблюдаваните нежеланите лекарствени реакции при пациенти с диабетна невропатична болка, лекувани с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, са: гадене; главоболие, сухота в устата, сомнолентност и замаяване.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

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

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

Много чести	Чести	Нечести	Много редки	Много чести	Неизвестна честота
<i>Изследвания</i>					
	Понижение на теллото	Покачване на теллото Повишение на креатинфосфокиназата	Увеличаване на холестерола в кръвта		
<i>Сърдечни нарушения</i>					
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене			
<i>Нарушения на нервната система</i>					
Главоболие (14,3%) Сомнолентност (10,7%) Замаяване (10,2%)	Тремор Парестезия	Миоклония Нервност Нарушение на вниманието Летаргия Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните крака Лош сън	Конвулсии ¹		Серотонинов синдром Екстрапирамидни симптоми Акатизия Психомоторно безпокойство
<i>Нарушения на очите</i>					
	Замъглено виждане	Мидриаза Зрителни нарушения	Глаукома		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>					
	Шум в ушите ¹	Вертиго Болка в ухото			
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>					
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис			

<i>Стомашно-чревни нарушения</i>					
Гадене (24,3%) Сухота в устата (12,8%)	Констипация Диария Повръщане Диспепсия Флатуленция	Гастроентерит Оригване Гастрит	Стоматит Лош дъх от устата Хематохезия		Стомашно- чревно кървене
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>					
		Задържане на урина Дизурия Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза	Променен мирис на урината		
<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			Ангионевротичен оток Синдром на Stevens-Johnson
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>					
	Мускулно- скелетна болка Мускулно напрежение Мускулен спазъм	Потрепване на мускули	Тризмус		
<i>Нарушения на ендокринната система</i>					
			Хипотиреоидизъм		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>					
	Намален апетит	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти- диабетици)	Дехидратация Хипонатриемия		СНАДС
<i>Инфекции и инфестации</i>					
		Ларингит			

<i>Съдови нарушения</i>					
	Зачервяване	Повишено кръвно налягане Периферна студенина Ортостатична хипотония ² Синкоп ²			Хипертония Хипертонична криза
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>					
	Умора Коремна болка	Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката			Болка в гърдите
<i>Нарушения на имунната система</i>					
			Нарушения, свързани със свръхчувствителност Анафилактична реакция		
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>					
		Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Хепатит ³ Остро чернодробно увреждане			Жълтеница Чернодробна недостатъчност
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>					
	Еректилна дисфункция	Нарушение в еякулацията Забавена еякулация Сексуална дисфункция Гинекологично кървене	Менопаузални симптоми		
<i>Психични нарушения</i>					

	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Ярки сънища	Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Мания Халюцинации и Враждебност и гняв ⁴		Суицидна идеация ⁵ Суицидно поведение ⁵
--	---	--	---	--	--

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

²Случаи на ортостатична хипотензия и синкоп са докладвани особено при започване на лечението.

³Вижте точка 4.4.

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

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

Спирането на дулоксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често докладваните реакции са замайване, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително инсомния и интензивни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, раздразнителност, диария, хиперхидроза и вертиго.

В повечето случаи за SSRIs и SNRIs тези събития са леки до умерени и самоограничаващи се, все пак при някои пациенти те могат да са тежки и/или продължителни. По тази причина се препоръчва, когато лечение с дулоксетин повече не е необходимо, трябва да се осъществи постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

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

Направени са електрокардиограми при 528 пациенти, лекувани с дулоксетин, и при 205 плацебо-третираните пациенти с диабетна невропатична болка при клинични проучвания, продължили до 13 седмици. QT интервалът, коригира спрямо сърдечната честота, при пациентите, лекувани с дулоксетин не се различава от този, наблюдаван при плацебо-третираните пациенти. Не са наблюдавани клинично значими различия при измерванията на QT, PR, QRS или QTcB между лекуваните с дулоксетин пациенти и пациентите, третиран с плацебо.

4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит с предозирането на дулоксетин при хора. Съобщени са случаи на предозиране при самостоятелно приложение или в комбинация с други лекарствени продукти с дулоксетин в дози от 5 400 mg. Има няколко фатални случаи, главно при смесени предозирания, но също и при самостоятелно приложение на дулоксетин в дози около 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 обмисли специфично лечение (като например с ципрохептадин и/или контрол на температурата). Необходимо е осигуряване на свободно проходими дихателни пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечната дейност и жизнените показатели, заедно с прилагането на подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да е показана, ако се приложи скоро след приема или при симптоматични пациенти. Активният въглен може да е полезен за ограничаване на абсорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение, поради което форсираната диуреза, хемоперфузията и обменната перфузия не се очаква да бъдат полезни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти. АТС код: N06AX21.

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

Дулоксетин нормализира прага на болка при няколко предклинични модела на невропатична и възпалителна болка и намалява реакцията към болка при модел на постоянна болка. Счита се, че потискащото болката действие на дулоксетин е резултат на потенциране на низходящите инхибиторни пътища на болката в централната нервна система.

Ефективността на дулоксетин като лечение за диабетна невропатична болка е установена в 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания с фиксирана доза при възрастни (22 до 88 годишна възраст) с диабетна невропатична болка с давност от поне 6 месеца. Пациентите, отговарящи на диагностичните критерии за голямо депресивно нарушение, са изключени от тези проучвания. Измерителят на първичен резултат е била седмичната средна стойност на 24-часовото средно ниво на болка, което е нанасяно ежедневно в дневник от пациентите по 11-точковата скала на Likert.

В двете проучвания дулоксетин 60 mg еднократно дневно и 60 mg два пъти дневно сигнификантно редуцира болката в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е очевиден в първата седмица от лечението. Разликата в средното подобрение между двете активно лекувани групи не е била сигнификантна. Поне 30% съобщавана редукция на болката е протоколирана при приблизително 65% от пациентите, лекувани с дулоксетин, срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% редукция на болката съответно са 50% и 26%. Честотите на клиничен отговор (50% или по-голямо подобрение на болката) са анализирани съгласно това дали пациентите изпитват сомнолентност по време на лечението или не. За пациентите, които не изпитват сомнолентност, клиничен отговор е наблюдаван при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин, и при 27% от пациентите на плацебо. Честотите на клиничен отговор при пациентите, изпитващи сомнолентност са били 60% за дулоксетин и 30% за плацебо. Пациентите, които не показват 30% редукция на болката в рамките на 60-дневно лечение, е малко вероятно да достигнат това ниво по време на по-нататъшно лечение.

При отворено дългосрочно неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, повлияни от 8-седмично остро лечение с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като единичен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативните ензими (CYP1A2 и полиморфен CYP2D6), последвано от конюгиране.

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

Дулоксетин се абсорбира добре след перорално приложение, като $C_{\max}$ се постига 6 часа след приема. Абсолютната перорална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на пикова плазмена концентрация от 6 на 10 часа и оскъдно намалява степента на абсорбция (около 11%). Тези промени нямат клинично значение. Дулоксетин се свързва около 96% с човешките плазмени протеини. Дулоксетин се свързва както с албумина, така и с алфа-1 киселинния гликопротеин. Свързването с протеините не се повлиява от наличието на бъбречно или чернодробно увреждане.

Дулоксетин се метаболизира в значителна степен и неговите метаболити се отделят основно с урината. И CYP2D6, и CYP1A2 катализират образуването на двата основни метаболита глюкоронов конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси, 6-метокси дулоксетин. Въз основа на *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин се считат за фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, лоши метаболизатори по отношение на CYP2D6, не е била специално проучвана. Ограничени данни предполагат, че плазмените нива на дулоксетин при тези пациенти са по-високи.

Елиминационният полуживот на дулоксетин, варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозно приложение плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 l/час до 46 l/час (средно 36 l/час) След перорален прием апарентният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 l/час (средно 101 l/час).

Специални популации:

Пол: фармакокинетични различия са установени между мъже и жени (апарентният плазмен клирънс е около 50% по-нисък при жени). Базирайки се на препокриването в диапазона на клирънса, фармакокинетичните различия въз основа на пола, не оправдават препоръка за употреба на по-ниска доза при пациенти жени.

Възраст: определени са фармакокинетични различия между по-млади жени и такива в напреднала възраст (≥ 65 години) (AUC нараства с около 25%, а елиминационният полуживот е по-дълъг с около 25% при индивидите в напреднала възраст), въпреки че степента на тези промени не е значителна, за да оправдае промени на дозата. Като обща препоръка е необходимо повишено внимание, когато се лекуват лица в старческа възраст (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане: пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на диализа, имат 2-пъти по-високи стойности на $C_{\max}$ и AUC на дулоксетин в сравнение със здрави индивиди. Съществуват ограничени фармакокинетични данни за дулоксетин при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: умерено чернодробно заболяване (Child Pugh Class B) променя фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави индивиди, апарентният плазмен клирънс на дулоксетин е със 79% по-нисък, апарентният краен елиминационен полуживот е 2,3 пъти по-дълъг, а AUC е 3,7 пъти по-висока при пациентите с умерено чернодробно заболяване. Фармакокинетиката на дулоксетин и неговите метаболити не е проучвана при пациенти с лека или тежка чернодробна недостатъчност.

Кърмещи жени: Разпределението на дулоксетин е проучено при 6 кърмещи жени, които са били най-малко 12-седмици след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата и стационарните концентрации в кърмата са около 1/4 от тези в плазмата. Количеството на дулоксетин в кърмата

е около 7 µg/дневно при приложение на доза от 40 mg два пъти дневно. Лактацията не въздейства върху фармакокинетиката на дулоксетин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен при стандартен набор от тестове и не е канцерогенен при плъхове.

Наблюдавани са мултинуклеарни клетки в черния дроб при липсата на други хистопатологични промени в проучвания върху канцерогенността при плъхове. Механизмът, лежащ в основата на този процес, и клиничната значимост не са известни. При женски мишки, приемащи дулоксетин в продължение на 2 години, е наблюдавана повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високи дози (144 mg/kg/дневно), но те са преценени като вторични в резултат на индукция на чернодробните микрозомни ензими. Практическото значение за хората на тези данни при мишки не е известно. При женски плъхове, приемащи дулоксетин (45 mg/kg/дневно) преди и по време на оплождането и през ранната бременност, е наблюдавано понижение на приема на храна и на телесното тегло на майката, нарушение на половото влечение, понижение на показателите на живородените и преживяемостта на потомството, и изоставане в развитието на потомството при нива на системна експозиция, оценени като най-високи от максималната клинична експозиция (AUC). При ембриотоксично проучване при зайци е наблюдавана по-висока честота на сърдечно-съдовите и скелетни малформации при нива на системна експозиция под максималната клинична експозиция (AUC). Не са наблюдавани малформации при други проучвания с по-високи дози на различна сол на дулоксетин. При проучвания върху пренатална/постнатална токсичност при плъхове дулоксетин води до нежелани ефекти в поведението на потомството при експозиции под максималната клинична експозиция (AUC).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Хипромелоза
Хипромелоза ацетат сукцинат
Захароза
Захарни сфери
Талк
Титанов диоксид (E171)
Триетил цитрат.

Състав на капсулата:

30 mg:
Желатин
Натриев лаурил сулфат
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Годно за консумиране зелено мастило

Годно за консумиране зелено мастило съдържа:

Черен железен оксид-синтетичен (E172)
Жълт железен оксид-синтетичен (E172)
Пропилен гликол
Шеллак.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) и полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) блистер, затворен с алуминиево фолио.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg е достъпен в опаковки от 7, 28 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Германия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/471/003-005

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

8 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (*duloxetine*) (като хидрохлорид).

Помощни вещества: захароза 17,2 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди стомашно-устойчиви капсули.

Непрозрачно зелено тяло, върху което е напечатено '60 mg' и непрозрачно синьо капаче с напечатано '9542' върху него.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на диабетна периферна невропатична болка при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Възрастни

Началната и препоръчаната поддържаща доза е 60 mg дневно със или без храна. В клинични проучвания с оглед на безопасност са оценявани дозировки над 60 mg еднократно дневно до максимална доза от 120 mg дневно, приложена разделена на еднакви дози. Плазмената концентрация на дулоксетин показва голяма интериндивидуална вариабилност (вж. 5.2). От това следва, че някои пациенти, които реагират недостатъчно на 60 mg, могат да имат полза от по-висока доза.

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

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

Пациенти в старческа възраст

Диабетна периферна невропатична болка: не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст единствено въз основа на възрастта. Все пак е необходимо внимание при лечението на пациенти в напреднала възраст (вж. точка 5.2).

Деца и юноши:

Няма опит при деца и юноши (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж точка 4.3 и точка 5.2).

Бъбречна недостатъчност:

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

Прекъсване на лечението:

Трябва да се избягва рязкото прекъсване. При прекъсване на лечение с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точка 4.4 и 4.8). Ако след намаляване на дозата или при прекъсване на лечението се появяват симптоми на непоносимост трябва да се има предвид подновяване на назначената преди това доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-постепенно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата - MAO-инхибитори (вж. точка 4.5).

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага в комбинация с флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (напр., мощни инхибитори на CYP1A2), тъй като подобно комбиниране води до повишаване на плазмените концентрации на дулоксетин (вж. точка 4.5).

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

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

Мидриаза

Съобщавана е мидриазата, свързана с дулоксетин, затова предписването на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с повишен риск от остра закритоъгълна 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 норадренергичният ефект на дулоксетин.

Докладвани са случаи на хипертонични кризи, особено при пациенти със съществуваща вече хипертония. Затова при пациентите с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване, се препоръчва проследяване на кръвното налягане, по време на първия месец лечение.

Дулоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти, чието състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота или от повишаване на кръвното 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

прекръпяване 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/минута). За пациентите с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За информация по отношение на пациентите с лека до умерена бъбречна дисфункция вижте точка 4.2.

Употреба с антидепресанти

Трябва да се упражни внимание, когато се употребява DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM в комбинация с антидепресанти. По-специално комбинирането със селективни обратими MAO-инхибитори не се препоръчва.

Жълт кантарион

Нежеланите лекарствени ефекти може да са по-чести при едновременната употреба на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Депресия, суицидни мисли и поведение

Въпреки че DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не е показан за лечение на депресия, неговото активно вещество (дулоксетин) присъства и в списъка на антидепресантите. Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Този риск персистира до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи по време на първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно до настъпване на такова подобрение. Всеобщ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване. Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е известно, че са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания на лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст. Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечението с дулоксетин или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да насърчават пациентите да съобщават за всички мрачни мисли или чувства или депресивни симптоми по всяко време. Ако по време на лечението с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, пациентът стане тревожен или развие симптоми на депресия, трябва да се потърси специализирана медицинска консултация, тъй като депресията е сериозно медицински състояние. Ако се вземе решение за започване на фармакологично лечение с антидепресанти, се препоръчва постепенно преустановяване приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (вж. точка 4.2).

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

Не са провеждани клинични проучвания с дулоксетин при педиатрични популации. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Суицид-свързано поведение (опити за самоубийство и мисли за самоубийство) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако се основаваме на клиничната нужда и въпреки това се взема решение за лечение, то пациентът трябва внимателно да се наблюдава за поява на суицидни симптоми. Като допълнение липсват данни относно дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното, и поведенческо развитие.

Кръвоизливи

Докладвани са случаи на аномално кървене, като екхимози, пурпура и кървене от стомашно-чревния тракт при прием на инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs) и инхибитори на обратното поемане на серотонин/норадреналин (SNRIs). Препоръчва се внимание при пациентите приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите, както и при пациенти с известна тенденция към кървене.

Хипонатриемия

Хипонатриемия е съобщавана рядко, предимно при пациенти в напреднала възраст, приемащи DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Необходимо е внимание при пациентите с повишен риск за хипонатриемия; като такива в напреднала възраст, пациенти с цироза или дехидратирани пациенти или пациенти, лекувани с диуретици. Хипонатриемията може да се дължи на синдрома на неадекватна секреция на анти-диуретичен хормон (СНАДС).

Прекъсване на лечението

Симптомите на отнемане са чести при прекъсване на лечението, особено в случаите, когато прекъсването се извършва рязко (вж точка 4.8). В клинично проучване нежелани събития наблюдавани при рязко прекъсване на лечението са докладвани при около 45% от пациентите лекувани с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM и при 23% от пациентите приемали плацебо.

Рискът от симптоми на отнемането наблюдавани при SSRI's и SRNI's може би зависи от множество фактори, включително продължителност и дозировка на лечението и степен на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции са посочени в точка 4.8. Обикновено, симптомите са леки до умерени, въпреки, че при някои от пациентите те може да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но са докладвани и редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. Като цяло, тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено преминават в рамките на 2 седмици, но при някои индивиди, те може да са налице по-дълго (2-3 месеца и повече). Ето защо, се препоръчва постепенно намаляване на дозата на дулоксетин при преустановяване на лечението в рамките на не по-малко от 2 седмици, в зависимост от потребностите на пациента (вж. точка 4.2).

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 често от неспособност за седене и стоене на едно място. Това е по-вероятно да се прояви през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получат тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Лекарствени продукти съдържащи дулоксетин

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение на диабетна невропатична болка, големи депресивни епизоди, както и уринна стрес инконтиненция). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

Хепатит/повишени чернодробни ензими

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

Захароза

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM стомашно-устойчиви капсули съдържат захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми, като 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

Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС: с изключение на случаите, описани в този раздел, рискът от употребата на дулоксетин в комбинация с други ЦНС-активни лекарствени продукти систематично не е оценяван. Следователно се препоръчва повишено внимание при приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM в комбинация с други, действащи върху централната нервна система, лекарствени продукти или субстанции, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (напр., бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

Инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори): поради риска от серотонинов синдром, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори), или в рамките на най-малко 14 дни от преустановяване на лечението с даден MAO-инхибитор. Въз основа на елиминационният полуживот на дулоксетин, е необходимо да изминат най-малко 5 дни след спиране на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM преди започване на употребата на определен MAO-инхибитор (вж. точка 4.3).

За селективни, обратими MAO-инхибитори като моклобемид рискът от серотонинов синдром е по-нисък. Все пак едновременната употреба на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM със селективни обратими MAO-инхибитори не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Серотонинов синдром: в редки случаи е съобщавано за появата на серотонинов синдром при пациенти, приемащи SSRIs (напр., пароксетин, флуоксетин) едновременно със серотонинергични лекарствени продукти. Препоръчва се повишено внимание, ако DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM се използва едновременно със серотонинергични антидепресанти като SSRIs, трициклически антидепресанти като кломипрамин или амитриптилин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), венлафаксин или триптани, трамадол, петидин и триптофан.

Ефекти на дулоксетин върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизиращи чрез CYP1A2: в клинично проучване, фармакокинетичните свойства на теофилин, който е субстрат на CYP1A2 не са се повлияли значително от едновременното приложение на дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

Лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP2D6: Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза от 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, който е CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава стационарната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) със 71%, без да повлиява фармакокинетичните свойства на неговия активен 5-хидроксил метаболит, поради което не се препоръчва промяна на дозата. Препоръчва се внимание при едновременната употреба на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM с лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно чрез CYP2D6 (риспердон, трициклически антидепресанти [ТЦАД] катонортриптилин, амитриптилин и имипрамин), в случай, че имат тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропafenон и метропролол).

Перорални контрацептиви и други стероидни препарати: резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не води до каталитично активиране на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания върху лекарствените взаимодействия не са провеждани.

Антикоагуланти и антиагреганти: Изисква се повишено внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагуланти или антиагреганти поради потенциално повишен риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това е съобщавано повишаване на стойностите на INR когато на пациенти, лекувани с варфарин, се прилага едновременно дулоксетин. Все пак, едновременното прилагане на дулоксетин и

варфарин на здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, при стационарно състояние не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходното ниво или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

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

Инхибитори на CYP1A2: тъй като CYP1A2 включен в метаболизма на дулоксетин, едновременно приложение на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM с мощни инхибитори на CYP1A2, обикновено води до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), който е мощен инхибитор на CYP1A2, намалява установения плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC₀₋₆ 6 пъти. Ето защо, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин (вж. точка 4.3).

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

4.7 Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни относно употребата на дулоксетин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималните в клиничната практика (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен. Като с другите серотонергични лекарствени продукти, може да настъпят симптоми на отнемане у новороденото след прием на дулоксетин от майката в периода близо до термина. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM трябва да се използва при бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да се съветват да уведомяват своите лекари, ако са бременни или, ако имат намерение да забременеят по време на лечението.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM може да бъде свързан със седация и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седация или замаяност, те трябва да избягват потенциално рисковани работи като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблица 1 посочва нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при спонтанни съобщения и при плацебо-контролирани клинични проучвания (сравняване на общо 6 828 пациенти, 4 199 на дулоксетин и 2 629 на плацебо).

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти с диабетна невропатична болка, лекувани с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, са: гадене; главоболие, сухота в устата, сомнолентност и замаяване.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

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

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

Много чести	Чести	Нечести	Много редки	Много чести	Неизвестна честота
<i>Изследвания</i>					
	Понижение на телото	Покачване на телото Повишение на креатинфосфокиназата	Увеличаване на холестерола в кръвта		
<i>Сърдечни нарушения</i>					
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене			
<i>Нарушения на нервната система</i>					
Главоболие (14,3%) Сомнолентност (10,7%) Замайване (10,2%)	Тремор Парестезия	Миоклония Нервност Нарушение на вниманието Летаргия Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните крака Лош сън	Конвулсии ¹		Серотонинов синдром Екстрапирамидни симптоми Акатизия Психомоторно безпокойство
<i>Нарушения на очите</i>					
	Замъглено виждане	Мидриаза Зрителни нарушения	Глаукома		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>					
	Шум в ушите	Вертиго Болка в ухото			
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>					
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис			
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>					
Гадене (24,3%) Сухота в устата (12,8%)	Констипация Диария Повръщане Диспепсия Флатуленция	Гастроентерит Оригване Гастрит	Стоматит Лош дъх от устата Хематохезия		Стомашно-чревно кървене

<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>					
		Задържане на урина Дизурия Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза	Променен мирис на урината		
<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			Ангионевротичен оток Синдром на Stevens-Johnson
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>					
	Мускулно-скелетна болка Мускулно напрежение Мускулен спазъм	Потрепване на мускули	Тризмус		
<i>Нарушения на ендокринната система</i>					
			Хипотиреоидизъм		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>					
	Намален апетит	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти-диабетици)	Дехидратация Хипонатриемия		СНАДС
<i>Инфекции и инфестации</i>					
		Ларингит			
<i>Съдови нарушения</i>					
	Зачервяване	Повишено кръвно налягане Периферна студенина Ортостатична хипотония ² Синкоп ²			Хипертония Хипертонична криза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
	Умора Коремна болка	Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката			Болка в гърдите
Нарушения на имунната система					
			Нарушения, свързани със свръхчувствителност Анафилактична реакция		
Хепато-билиарни нарушения					
		Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Хепатит ³ Остро чернодробно увреждане			Жълтеница Чернодробна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата					
	Еректилна дисфункция	Нарушение в еякулацията Забавена еякулация Сексуална дисфункция Гинекологично кървене	Менопаузални симптоми		
Психични нарушения					
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Ярки сънища	Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Мания Халюцинации и Враждебност и гняв ⁴		Суицидна идеация ⁵ Суицидно поведение ⁵

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

²Случаи на ортостатична хипотензия и синкоп са докладвани особено при започване на лечението.

³Вижте точка 4.4.

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

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

Спирането на дулоксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често докладваните реакции са замаяване, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително инсомния и интензивни сънища), възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, раздразнителност, диария, хиперхидроза и вертиго.

В повечето случаи за SSRIs и SNRIs тези събития са леки до умерени и самоограничаващи се, все пак при някои пациенти те могат да са тежки и/или продължителни. По тази причина се препоръчва, когато лечение с дулоксетин повече не е необходимо, да се осъществи постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

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

Направени са електрокардиограми при 528 пациенти, лекувани с дулоксетин, и при 205 плацебо-третираните пациенти с диабетна невропатична болка при клинични проучвания, продължили до 13 седмици. QT интервалът е коригиран спрямо сърдечната честота, при пациентите -, лекувани с дулоксетин не се различават от този, наблюдаван при плацебо-третираните пациенти. Не са наблюдавани клинично значими различия при измерванията на QT, PR, QRS или QTcB между лекуваните с дулоксетин пациенти и пациентите, третиран с плацебо.

4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит с предозирането на дулоксетин при хора. Съобщени са случаи на предозиране при самостоятелно приложение или в комбинация с други лекарствени продукти с дулоксетин в дози от 5 400 mg. Има няколко фатални случая, главно при комбинирано предозиране, но също и при самостоятелно приложение на дулоксетин в дози около 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 при появата на серотонинов синдром, може да се обмисли специфично лечение (като например с ципрохептадин и/или контрол на температурата). Необходимо е осигуряване на свободни дихателни пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечната дейност и жизнените показатели, заедно с прилагането на подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да бъде показана, в случай, че се приложи скоро след приема или при симптоматични пациенти. Активният въглен може да бъде полезен за ограничаване на абсорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение, поради което форсираната диуреза, хемоперфузията и обменната перфузия не се очаква да бъдат полезни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти. АТС код: N06AX21

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

Дулоксетин нормализира прага на болка при няколко предклинични модела на невропатична и възпалителна болка и намалява реакцията към болка при модел на постоянна болка. Счита се, че потискащото болката действие на дулоксетин е резултат на потенциране на низходящите инхибиторни пътища на болката в централната нервна система.

Ефективността на дулоксетин като лечение за диабетна невропатична болка е установена в 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания с фиксирани дози при възрастни (22 до 88 годишна възраст) с диабетна невропатична болка с давност от поне 6 месеца. Пациентите, отговарящи на диагностичните критерии за голямо депресивно нарушение, са изключени от тези проучвания. Измерителът за първичен резултат е била седмичната средна стойност на 24-часовото средно ниво на болка, което е нанасяно ежедневно в дневник от пациентите по 11-точковата скала на Likert.

В двете проучвания дулоксетин 60 mg еднократно дневно и 60 mg два пъти дневно сигнификантно редуцира болката в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е очевиден в първата седмица от лечението. Разликата в средното подобрение между двете активно лекувани групи не е била сигнификантна. Поне 30% съобщавана редукция на болката е протоколирана при приблизително 65% от пациентите, лекувани с дулоксетин, срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% редукция на болката са съответно 50% и 26%. Честотите на клиничен отговор (50% или по-голямо подобрение на болката) са анализирани съгласно това дали пациентите изпитват сомнолентност по време на лечението или не. За пациентите, които не изпитват сомнолентност, клиничен отговор е наблюдаван при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин, и при 27% от пациентите на плацебо. Честотите на клиничен отговор при пациентите, изпитващи сомнолентност са били 60% за дулоксетин и 30% за плацебо. Пациентите, които не показват 30% редукция на болката в рамките на 60-дневно лечение, е малко вероятно да достигнат това ниво по време на по-нататъшно лечение.

При отворено дългосрочно неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, повлияни от 8-седмично остро лечение с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като единичен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативните ензими (CYP1A2 и полиморфен CYP2D6), последвано от конюгиране. Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма варибилност между отделните индивиди (обикновено 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, тютюнопушенето и състоянието на метаболизиращата система на CYP2D6.

Дулоксетин се абсорбира добре при перорално приложение, като C_{max} се постига 6 часа след приема. Абсолютната перорална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на пикова плазмена концентрация от 6 на 10 часа и намалява крайната степен на абсорбция (около 11%). Тези промени нямат клинично значение. Дулоксетин се свързва около 96% с плазмените протеини. Дулоксетин се свързва както с

албумина, така и с алфа-1 киселинния гликопротеин. Свързването с протеините не се повлиява от наличието на бъбречно или чернодробно увреждане.

Дулоксетин се метаболизира в значителна степен и неговите метаболити се отделят основно с урината. И двата цитохрома CYP2D6 и CYP1A2 катализират образуването на двата основни метаболита глюкоронов конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6-метокси дулоксетин. При *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин са определени като фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, със слаб метаболизъм по отношение на CYP2D6 не е била специално проучена. Ограничените данни, предполагат, че плазмените нива на дулоксетин при тези пациенти са по-високи.

Елиминационният полуживот на дулоксетин след перорален прием на единична доза, варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозно приложение плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 l/час до 46 l/час (средно 36 l/час) След перорален прием определеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 l/час (средно 101 l/час).

Специални популации:

Пол: фармакокинетични различия са установени между мъже и жени (апаратният плазмен клирънс е около 50% по-нисък при жени). Базирайки се на прекриването в диапазона на клирънса, фармакокинетичните различия въз основа на пола, не оправдават препоръка за употреба на по-ниска доза при пациенти – жени.

Възраст: определени са фармакокинетични различия между по-млади жени и такива в напреднала възраст (≥ 65 години) (AUC нараства с около 25%, а елиминационният полуживот е по-дълъг с около 25% при индивидите в напреднала възраст), въпреки, че величината на тези промени не е значителна, за да оправдае промяна на дозата. Като обща препоръка е необходимо повишено внимание, когато се лекуват лица в старческа възраст (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Бъбречно увреждане: пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на диализа, имат 2-пъти по-високи стойности на C_{max} и AUC на дулоксетин, в сравнение със здрави индивиди. Съществуват ограничени фармакокинетични данни за дулоксетин при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: умерено чернодробно заболяване (Child Pugh Class B) променя фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави индивиди, определеният плазмен клирънс на дулоксетин е със 79% по-нисък, определеният краен елиминационен полуживот е 2,3 пъти по-дълъг, а AUC е 3,7 по-висока при пациентите с умерено чернодробно заболяване. Фармакокинетиката на дулоксетин и неговите метаболити не е проучвана при пациенти с лека или тежка чернодробна недостатъчност.

Кърмещи жени: Разпределението на дулоксетин е проучено при 6 кърмещи жени, които са били най-малко 12-седмичи след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата и стационарните концентрации в кърмата са около $\frac{1}{4}$ от тези в плазмата. Количеството на дулоксетин в кърмата е около 7 μg /дневно при приложение на доза от 40 mg два пъти дневно. Лактацията не въздейства върху фармакокинетиката на дулоксетин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен и канцерогенен при стандартни тестове при плъхове. Наблюдавани са мултинуклеарни клетки в черния дроб при липсата на други хистопатологични промени в проучвания върху канцерогенността при плъхове. Механизмът, лежащ в основата на този процес, и клиничната значимост не са известни. При женски мишки приемащи дулоксетин в продължение на 2 години е наблюдавана повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми, само при високи дози (144 mg/kg/дневно), но това е преценено като вторично в резултат на индукция на чернодробните микрозомни ензими. Значимостта на тези данни при мишки не е известна при човека. При женски плъхове приемащи дулоксетин преди и по време

на оплождането и през ранната бременност е наблюдавано понижение на приема на храна и телесно тегло на майката, нарушение на половото влечение, понижение на чернодробния индекс на новороденото и преживяемостта на потомството, изоставане в развитието на потомството при нива на системна експозиция оценени като по-високи от тези в клиничната практика (AUC). При ембриотоксично проучване при зайци, е наблюдавана по-висока честота на сърдечно-съдовите и скелетни малформации при нива на системна експозиция по-ниски от максималните в клиничната практика (AUC). Не са наблюдавани малформации при други проучвания с по-високи дози на различна сол на дулоксетин. При проучвания върху пре/пост наталната токсичност при плъхове, дулоксетин води до нежелани ефекти в поведението на потомството при нива на системна експозиция по-ниски от тези в клиничната практика (AUC).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Хипромелоза
Хипромелоза ацетат сукцинат
Захароза
Захарни сфери
Талк
Титанов диоксид (E171)
Триетил цитрат.

Състав на капсулата:

60 mg:
Желатин
Натриев лаурил сулфат
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Годно за консумиране бяло мастило.

Годно за консумиране бяло мастило съдържа:

Титанов диоксид (E171)
Пропилен гликол
Шеллак
Повидон.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) и полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) блистери покрити с алуминиево фолио.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg е наличен в опаковки, съдържащи 28 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Германия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/471/011-012

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

8 октомври 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Lilly S.A.
Avda. de la Industria Nº 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Испания

Б УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, описана в Издание 5.2 от април 2009, представена в Модул 1.8.1. на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди продуктът да бъде пуснат на пазара, и през цялото време докато продуктът е в употреба.

План за управление на риска

Притежателят на разрешение за употреба поема задължението да проведе проучванията и допълнителните дейности във връзка с лекарствената безопасност, подробно описани в Плана за лекарствена безопасност, съгласно Ревизия 0 от 24 април 2008 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба, както и във всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани с CHMP.

Съгласно Указание на CHMP за Системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- Когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска.
- В рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (по отношение на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- При поискване от ЕМЕА.

Периодични доклади за безопасност (ПДБ)

Цикълът на Периодичния доклад за безопасност (ПДБ) на Duloxetine Boehringer Ingelheim ще съответства на цикъла на референтния продукт Ariclaime, докато се определи друго.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
НА 30 MG СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ, ТВЪРДИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа 30 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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. Да не се съхранява над 30°C

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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Германия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**
30 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
НА 60 MG СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ, ТВЪРДИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28, твърди стомашно-устойчиви капсули
98, твърди стомашно-устойчиви капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ 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. Да не се съхранява над 30°C

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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Германия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**
60 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Дулоксетин (като хидрохлорид) (Duloxetine (като hydrochloride))

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда 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 от това, че техните симптоми са същите като Вашите
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт

В тази листовка:

1. Какво представлява DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM и за какво се използва
2. Преди да приемете DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
3. Как да приемате DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM повишава нивата на серотонин и норадреналин в нервната система.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM се използва при възрастни за лечение на състояние, наричано диабетна невропатична болка (често се описва като горене, пробождаване, парене, стрелкане или продължителна не много силна болка, или подобна на електрически ток. Може да има загуба на усещане в засегнатата зона или усещания като допир, топлина, студ или натиск могат да предизвикат болка)

Ефектът на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM може да е забележим при много пациенти с диабетна невропатична болка в рамките на 1 седмица от лечението.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

НЕ приемайте DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, ако:

- сте алергични (свръхчувствителни) към дулоксетин или към някоя от останалите съставки на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
- имате чернодробно заболяване
- имате тежко бъбречно заболяване
- приемате или сте приемали през последните 14 дни, други лекарствени продукти известни като инхибитори на моноамино оксидазата - MAO-инхибитори (вижте Също по-долу раздел „Прием на други лекарства”)
- приемате флувоксамин, който обикновено се използва за лечение на депресия, ципрофлоксацин или еноксацин, които обикновено се използват за лечение на някои инфекции

Кажете на Вашия лекар, ако имате високо кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже, дали трябва да приемате DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Обърнете специално внимание при лечението с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

По долу са посочени причините поради, които DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM може да не бъде подходящ за Вас. Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете лекарството, ако:

- приемате лекарства за лечение на депресия (вижте „Прием на други лекарства”)
- приемате жълт кантарион при лечение с билки (*Hypericum perforatum*)
- имате бъбречно заболяване
- сте имали пристъпи (припадъци)
- сте имали мания
- страдате от биполарно разстройство
- имате проблеми с очите, като определен вид глаукома (повишено налягане в очите)
- имате в анамнезата си данни за нарушения в кръвенето (склонност към появата на синини)
- имате риск от ниски нива на натрий
- понастоящем се лекувате с друго лекарство, което може да причини увреждане на черния дроб
- приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин
- имате непоносимост към някои захари (вижте Края на точка 2)
- обмисляте да спрете на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (вижте точка 3)

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM може да доведе до появата на чувство за безпокойство или невъзможност за заставане на едно място. Вие трябва да уведомите Вашия лекар, ако това се случи с Вас.

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 се увеличат, 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. Вие може по-вероятно да мислите по този начин, ако:

- сте имали предварително 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 каквото и да е време, свържете се с Вашия лекар или идете 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 са обезпокоени от промените в поведението Ви.

Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM не трябва да се прилага при деца и юноши под 18 годишна възраст. Трябва също да знаете, че пациентите под 18 годишна възраст са с повишен риск от нежелани ефекти като опити за самоубийство, мисли за самоубийство и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв), по време на приема тази група лекарства. Въпреки това Вашият лекар може да предпише DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM на пациенти под 18 години, защото той/тя решава, че това е в най-добри техни интереси. Ако Вашият лекар е предписал DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM на пациент под 18 години и Вие искате да обсъдите това, моля върнете се при него. Вие трябва да уведомите Вашия лекар, ако някой от признаците, изброени по-горе се развият или влошат, когато пациент под 18 години приема DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Освен това, дългосрочната безопасност по отношение на ефектите на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM върху растежа, развитието, познавателната функция и поведението, все още не са установени.

Прием на други лекарства

Моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Основната съставка на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, дулоксетин, се използва и в други лекарства за лечение на други състояния:

- депресия, тежожност и инконтиненция на урината

Трябва да се избягва едновременната употребата на повече от едно от тези лекарства.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако вече приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин. Вашият лекар ще реши дали може да приемате DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM с други лекарства. **Не започвайте или спирайте приема на каквито и да е било лекарства, включително и такива без рецепта или на растителна основа, преди да се консултирате с Вашия лекар.**

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

Инхибитори на моноамино оксидазата (MAO-инхибитори): Вие не трябва да приемате DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM с някакъв MAO-инхибитор или в рамките на 14 дни от спирането на даден MAO-инхибитор. Приемът на MAO-инхибитор заедно с много от отпусканите по лекарско предписание лекарства, включително DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, може да доведе до появата на тежки, дори животозастрашаващи нежелани ефекти. Вие трябва да изчакате най-малко 14 дни след спиране на MAO-инхибитора, преди да започнете лечението с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Освен това, Вие трябва да изчакате най-малко 5 дни след спиране приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, преди да започнете да приемате даден MAO-инхибитор.

Лекарства, предизвикващи сънливост: тези ще включват лекарства, предписани от Вашия лекар, включително бензодиазепини, силни обезболяващи, антипсихотици, фенобарбитал, антихистамини.

Лекарства, повишаващи нивото на серотонин: триптани, трамадол, триптофан, някои антидепресанти: SSRIs (като пароксетин и флуоксетин), трициклически антидепресанти (като кломипрамин, амитриптилин) и венлафексин. Тези лекарствени продукти повишават риска от нежелани ефекти; ако почувствате някакъв необичаен симптом по време на приема на някое от тези лекарства заедно с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, Вие трябва да посетите Вашия лекар.

Перорални антикоагуланти: лекарства, които разреждат кръвта. Тези лекарства могат да повишат риска от кървене.

Прием на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM с храна и напитки

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM може да се прилага с или без храна. Вие трябва да сте особено внимателни при приема на алкохол по време на лечението с DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Уведомете Вашия лекар, ако:

- забременеете или се опитвате да забременеете, докато приемате DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Вие трябва да използвате DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM само след обсъждане на потенциалните ползи и всякакви потенциални рискове за нероденото Ви дете с Вашия лекар.
- кърмите. Не се препоръчва употребата на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM по време на кърмене. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

Шофиране и работа с машини

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM може да Ви накара да се чувствате сънлив или замаян. Не шофирайте или използвайте каквито и да е съоръжения или машини, преди да разберете как Ви действа DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Важна информация относно някои от съставките на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM съдържа **захароза**. Ако знаете от лекар, че имате непоносимост към някои захари, потърсете Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Винаги приемайте DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нешо, потърсете Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM е 1 капсула (60 mg) еднократно дневно, но Вашият лекар ще предпише дозата, която е правилна за Вас.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM е за перорално приложение. Вие трябва да глътнете Вашата капсула цяла с помощта на вода.

За да не забравите за приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, Вие може да го приемате всеки ден по едно и също време.

Говорете с Вашия лекар относно това колко дълго трябва да приемате DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Не спирайте приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM без да уведомите Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Ако сте приели повече от предписаното от Вашия лекар количество DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, незабавно потърсете Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Ако пропуснете някоя доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако вече е наближило времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза и приемете само една доза, както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Не приемайте в един ден повече от предписаното Ви дневното количество DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Ако спрете приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

НЕ спирайте приема на капсулите без да се посъветвате с Вашия лекар, дори да се чувствате добре. Ако Вашият лекар смята, че не се нуждаете повече от DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, той или тя ще поиска да намалите дозата за период от 2 седмици. Някои пациенти, които са спрели рязко приема на DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM след повече от 1 седмица лечение, може да имат симптоми, като:

- замаяност, изтръпване, нарушения на съня (ярки сънища, кошмари, безсъние), нервност или възбуда, безпокойство, повдигане (гадене) или повръщане, тремор (треперене), главоболие, раздразнителност, диария, прекомерно изпотяване или световъртеж. Тези симптоми обикновено не са сериозни и преминават в рамките на няколко дни, но в случай, че имате симптоми, които Ви притесняват, то трябва да потърсите Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM може да предизвика нежелани ефекти, въпреки че не всеки ги получава. Тези ефекти обикновено са леки до умерени и често изчезват за кратко време.

Много чести нежелани реакции (те могат да засегнат повече от 10 на 100 лекувани пациенти)

- повдигане (гадене), сънливост, главоболие, замаяност и сухота в устата

Чести нежелани реакции (те могат да засегнат от 1 до 10 на 100 лекувани пациенти)

- умора, неспокоен сън, тревожност, чувство за възбуда или ярки сънища
- тремор или изтръпване, включително изтръпване или мравучкане по кожата
- диария, запек, гадене (повръщане), киселини, отделяне на газове, коремна болка
- шум в ушите (долавяне на шум в ушите, когато няма външен източник на звук)
- замъглено виждане
- усещане ударите на сърцето в гръдния кош, зачервяване, засилено потене, нощно изпотяване
- проблеми с достигане на ерекция, намалено полово влечение
- (сърбящ) обрив
- мускулна болка, напрежение в мускулите, мускулен спазъм
- по-често прозяване
- липса на апетит, загуба на теглото

Нечести нежелани реакции (те могат да засегнат от 1 до 10 на 1 000 лекувани пациенти)

- възпаление на гърлото.
- чувство за дезориентация, усещане за сънливост, липса на мотивация
- усещане на вкуса на нещата, различно от обичайното, нарушение на вниманието, скованост, спазми и неволни движения на мускулите, потрепване на мускулите, необичайна походка
- лош сън
- синдром на неспокойните крака
- оригване, лошо храносмилане, гастроентерит
- световъртеж, болка в ушите
- възпаление на черния дроб, което може да причини коремна болка
- разширени зеници (тъмната централна част на окото) или нарушение на зрението
- учестено или неритмично сърцебиене
- сексуални проблеми, включително промени в еякулацията и абнормен оргазъм
- нарушения на менструалния цикъл, включително тежки или продължителни менструални цикли
- алергични реакции, повишена склонност към образуване на синини, мехури или чувствителност към слънчева светлина
- повишено кръвно налягане, чувство за студ в пръстите на ръцете и/или крака Ви, чувство за замаяване (особено, когато се изправяте прекалено бързо), студена пот, треперене или припадане
- повишено ниво на кръвната захар
- необходимост от по-често уриниране, необходимост от уриниране нощно време, затруднение или невъзможност за уриниране или намалена диуреза
- скърцане със зъби, чувство за топлина/студ, жажда, напрежение в гърлото или кръвоизливи от носа
- загуба на тегло

Редки нежелани реакции (те могат да засегнат от 1 до 10 на 10 000 лекувани пациенти)

- намалена функция на щитовидната жлеза
- обезводняване

- мания (свръхактивност, прескачащи мисли и намалена нужда от сън)
- лош дъх от устата.
- повишено очно налягане (глаукома)
- менопаузални симптоми
- контракция на челюстните мускули
- повишено ниво на холестерол в кръвта, ниски нива на натрий в кръвта (признаците са гадене и неразположение с мускулна слабост или дезориентация)
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване или копривна треска
- припадъци

Други възможни нежелани реакции

- халюцинации, суицидни мисли, поведение враждебност и гняв
- чувство за безпокойство или неспособност за задържане на едно място. „Серотонинов синдром” (рядка реакция, която може да доведе до усещане за голямо щастие, сънливост, непохватност, безпокойство, чувство на опиянение, треска, изпотяване или вкочаненост на мускулите)
- поява на ярка червена кръв в изпражненията Ви, повръщане на кръв или черни като катран изпражнения
- променен мирис на урината
- синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС)
- болка в гръдния кош
- жълто оцветяване на кожата (жълтеница), чернодробна недостатъчност, синдром на Стивънс-Джонсън, внезапно подуване на кожата или лигавиците (ангионевротичен оток)

Ако някой от нежеланите лекарствени ефекти стане сериозен, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДАСЪХРАНЯВАТЕ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

Не използвайте DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в оригинална опаковка. Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Активната съставка е дулоксетин.

Всяка капсула съдържа 30 или 60 mg дулоксетин (като хидрохлорид).

Другите съставки са:

Капсулно съдържимо: хипромелоза, хипромелоза ацетат сукцинат, захароза, захарни сфери, талк, титанов диоксид (E171), триетил цитрат.

(Вижте края на точка 2 за допълнителна информация относно захарозата)

Състав на капсулата: желатин, натриев лаурил сулфат, титанов диоксид (E171), индиго кармин (E132), железен оксид жълт (E172) (само 60 mg) и годно за консумиране зелено мастило (30 mg) или годно за консумиране бяло мастило (60 mg).

Годно за консумиране зелено мастило: черен железен оксид-синтетичен (E172), жълт железен оксид-синтетичен (E172), пропилен гликол, шеллак.

Годно за консумиране бяло мастило: титанов диоксид (E171), пропилен гликол, шеллак, повидон.

Как изглежда DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM и какво съдържа опаковката
DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM са твърди стомашно-устойчиви капсули.
Всяка капсула DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM съдържа пелети на дулоксетин хидрохлорид с покритие, което ги предпазва от действието на стомашната киселина.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM се предлага в 2 разновидности: 30 и 60 mg.
Капсулите от 30 mg са с непрозрачно бяло тяло, с напечатано '30 mg' и непрозрачно синьо капаче, с напечатано '9543'.
Капсулите от 60 mg са с непрозрачно зелено тяло, с напечатано '60 mg' и непрозрачно синьо капаче, с напечатано '9542'.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg се предлага в опаковки от 7, 28 и 98 капсули.
DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg се предлага в опаковки от 28 и 98 капсули.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Германия.

Производител: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Испания.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 4403300

España

Boehringer Ingelheim España S.A..
Tel: + 34 93 404 58 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: + 39 02 535 51

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 310 2800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба