

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duloxetine Lilly 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Duloxetine Lilly 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Duloxetine Lilly 30 mg

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула може да съдържа до 56 mg захароза.

Duloxetine Lilly 60 mg

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула може да съдържа до 111 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда стомашно-устойчива капсула.

Duloxetine Lilly 30 mg

Непрозрачно бяло тяло, с надпис '30 mg' и непрозрачна синя капачка с напечатано '9543'.

Duloxetine Lilly 60 mg

Непрозрачно зелено тяло, с надпис '60 mg' и непрозрачна синя капачка с напечатано '9542'.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на голямо депресивно разстройство.

Лечение на диабетна периферна невропатна болка.

Лечение на генерализирано тревожно разстройство.

Duloxetine Lilly е показан при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Голямо депресивно разстройство

Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно, с или без хранене. В клинични проучвания са оценявани от гледна точка на безопасността дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg веднъж дневно. Въпреки това, няма клинични доказателства предполагащи, че пациентите неотговорили на началната препоръчвана доза могат да имат полза от покачващо титриране на дозата.

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

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

Генерализирано тревожно разстройство

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

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

Дози до 120 mg дневно са показали, че са ефективни и са оценявани с оглед на безопасността при клинични проучвания. Следователно, при пациенти с незадоволителен отговор до 60 mg, увеличение до 90 mg или 120 mg може да се има предвид. Увеличението на дозата трябва да е въз основа на клиничния отговор и поносимост.

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

Диабетна периферна невропатна болка

Началната и препоръчителната поддържаща доза е 60 mg веднъж дневно, със или без хранене. В клинични проучвания са оценявани от гледна точка на безопасността дози над 60 mg веднъж дневно, до максимална доза от 120 mg дневно, приложена като равно разделени приеми. Плазмените концентрации на дулоксетин проявяват голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). Следователно, на някои пациенти, които са отговорили незадоволително на 60 mg, могат да са полезни по-големи дози.

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 бъде преоценявана регулярно (поне на всеки три месеца) (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

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

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

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

Прекъсване на лечението

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на Duloxetine Lilly с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

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

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

Започване на лечение със Duloxetine Lilly 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 Lilly трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания или с диагноза биполарно разстройство, и/или припадъци.

Мидриаза

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

Кръвно налягане и сърдечна честота

При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на артериалното налягане и клинично значима хипертония. Това може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин.

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

Бъбречно увреждане

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

Серотонинов синдром / невролептичен малигнен синдром

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

Симптоми на серотониновия синдром може да са промени в психичния статус (напр., възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр., тахикардия, колебания на кръвното налягане, хипертермия), нервно-мускулни нарушения (напр., хиперрефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр., гадене, повръщане, диария). Серотониновият синдром в най-тежката си форма може да наподобява НМС, който включва хипертермия, мускулна ригидност, повишени нива на серумна креатин киназа, автономна нестабилност с възможна бърза флукутация на жизнените показатели и промени в психичното състояние.

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

Жълт кантарион

По време на едновременното приложение на Duloxetine Lilly и растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да са по-чести нежеланите реакции.

Самоубийство

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

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

Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е известно да са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ от плацебо контролирани клинични изпитвания с лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва увеличен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Съобщавани са случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

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

Диабетна периферна невропатна болка: Както с други лекарствени продукти с подобно фармакологично действие (антидепресанти) са съобщавани отделни случаи на суицидни идеи и суицидно поведение по време на лечение с дулоксетин или веднага след прекратяване на лечението. Относно рискови фактори за суицидност при депресия, вижте по-горе. Лекарите трябва да насърчават пациентите по всяко време да съобщават за всякакви тъжни мисли или чувства.

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

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

Кръвоизливи

Има съобщения за аномални кръвотечения, като екхимози, пурпура и стомашно-чревно кървене с инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и инхибиторите на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Дулоксетин може да повиши риска от послеродово кръвотечение (вж. точка 4.6). Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно че, повлияват тромбоцитната функция (напр., НСПВС или ацетилсалицилова киселина - АСК) и при пациенти с известна тенденция към кървене.

Хипонатриемия

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

старческа възраст, пациенти с цироза, дехидратирани пациенти или пациенти на лечение с диуретици.

Преустановяване на лечението

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

Пациенти в старческа възраст

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

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на дулоксетин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се с субективно неприятно или изтощително безпокойство и нужда от често движение, съпроводена от неспособност за седене и стоене на едно място. Това е по-вероятно да се прояви в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които 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 невропатна болка, големи депресивни епизоди, генерализирано тревожно разстройство и уринна стрес инконтиненция). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

Хепатит/повишени чернодробни ензими

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

Сексуална дисфункция

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

Захароза

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

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Инхибитори на CYP1A2: Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2 е вероятно да доведе до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), мощен инхибитор на CYP1A2, намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC₀₋₆ 6 пъти. Затова Duloxetine Lilly не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2 като флувоксамин (вж. точка 4.3).

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

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

Ефект на дулоксетин върху други лекарствени продукти

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

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6: Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза от 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, който е CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава стационарната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) с 71%, но не повлиява фармакокинетиката на неговия активен 5-хидроксил метаболит и не се препоръчва адаптиране на дозата. Препоръчва се

повишено повишено внимание, ако Duloxetine Lilly се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP2D6 (риспердон, трициклични антидепресанти [ТЦАД] като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин) особено, ако те имат тесен терпевтичен индекс (като флекаинид, пропafenон и метопролол).

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

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания с животни показват, репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималната клинична експозиция (вж. точка 5.3).

Две големи обсервационни проучвания (едно от САЩ, включващо 2500 бременни, с експозиция на дулоксетин през първия триместър, и едно от ЕС, включващо 1500 бременни, с експозиция на дулоксетин през първия триместър) не предполагат общ повишен риск от големи вродени малформации. Анализът на конкретни малформации, като сърдечни малформации, показва неубедителни резултати.

В проучването от ЕС е направена връзка между експозицията на дулоксетин на майката по време на напреднала бременност (по всяко време от 20-та гестационна седмица до раждането) с повишен риск от преждевременно раждане (по-малко от 2 пъти, което приблизително съответства на 6 допълнителни преждевременни раждания на 100 жени, на терапия с дулоксетин в напреднала бременност). По-голямата част е възникнала между 35 и 36 гестационна седмица. Тази връзка не е наблюдавана в проучването от САЩ.

Американски данни от наблюдения предоставят доказателства за повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на дулоксетин в рамките на месец преди раждането.

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

дулоксетин, вземайки под внимание свързания механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонин).

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Duloxetine Lilly може да бъде свързан със седирание и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седирание или замаяност, трябва да избягват потенциално рискови работи като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

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

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

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

Таблица 1: Нежелани реакции

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

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

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

Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Сърдечни нарушения</i>					
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене			Стресова кардиомиопат ия (такокубо кардиомиопат ия)
<i>Съдови нарушения</i>					
	Повишено кръвно налягане ³ Зачервяване	Синкоп ² Хипертония ^{3,7} Ортостатична хипотония ² Периферна студенина	Хипертонична криза ^{3,6}		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>					
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис	Интерстициалн а белодробна болест ¹⁰ Еозинофилна пневмония ⁶		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>					
Гадене Сухота в устата	Констипаци я Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Метеоризъм	Стомашно- чревен кръвоизлив ⁷ Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия	Стоматит Хематохезия Лош дъх от устата Микроскопски колит ⁹		
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>					
		Хепатит ³ Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчност ⁶ Жълтеница ⁶		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					
	Засилено потене Обрив	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствителн ост Засилена тенденция за поява на хематоми	Синдром на Stevens- Johnson ⁶ Ангионевротич ен оток ⁶	Кожен васкулит	

Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>					
	Мускулно- скелетна болка Мускулен спазъм	Мускулно напрежение Потрепване на мускули	Тризмус		
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>					
	Дизурия Често уриниране	Задържане на урина Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза	Променен мирис на урината		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>					
	Ерекtilна дисфункция Нарушение на еякулацията Забавена еякулация	Гинекологично кървене Менструални нарушения Сексуална дисфункция Болка в тестисите	Менопаузални симптоми Галакторея Хиперпролакти немия Послеродово кръвотечение ⁶		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>					
	Припадъци ⁸ Умора	Болка в гърдите ⁷ Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката			
<i>Изследвания</i>					
	Понижение на теглото	Покачване на теглото Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта	Увеличаване на холестерола в кръвта		

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

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

³ Вижте точка 4.4.

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

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

⁶ Честотата е изчислена от нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не се наблюдава в плацебо-контролирани клинични изпитвания.

⁷ Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.

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

⁹ Честотата е изчислена въз основа на данни от всички клинични изпитвания.

¹⁰ Честотата е изчислена въз основа на плацебо-контролирани клинични изпитвания.

в. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

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

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

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

г. Педиатрична популация

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

Общо 467 пациенти от педиатричната популация, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин в клинични проучвания, изпитват средно намаление на теглото 0,1 kg към 10-та седмица в сравнение с 0,9 kg средно увеличение при 353 пациенти, получаващи плацебо. След това в течение на четири-месечен до шест-месечен период на продължение, пациентите средно имат склонност към възстановяване на очакваното си изходно тегло в перцента на базата на популационните данни от връстниците, съответни по възраст и пол.

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

Съобщаване на подозиран нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако настъпи серотонинов синдром може да се има предвид специфично лечение (като с ципрохептадин и/или температурен контрол), Трябва да се поддържат свободни дихателните пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнени показатели, заедно с подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да е показан, ако се извърши възможно най-скоро след поглъщането или при пациенти със симптоми. Активният въглен може да полезен за ограничаване на резорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение и форсираната диуреза, хемоперфузия и обменна перфузия е малко вероятно да са от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антидепресанти. АТС код: N06AX21.

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

Голямо депресивно разстройство: Duloxetine Lilly е изучавана в клинични програми, включващи 3 158 пациенти (експозиция от 1 285 пациенто-години) отговарящи на DMS-IV критериите за голяма депресия. Ефикасността на Duloxetine Lilly при препоръчителна дневна доза 60 mg веднъж дневно е показана при три от трите рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод. Общо, ефикасността на Duloxetine Lilly е демонстрирана при дневна доза между 60 и 120 mg в общо пет от седемте рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания в остра фаза при възрастни амбулаторни пациенти с голям депресивен епизод.

Duloxetine Lilly показва статистическо предимство спрямо плацебо, проследено чрез подобрене на общия резултат по 17 точковата Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (включително и на емоционалните и на соматичните симптоми на депресия). Степента на отговор и ремисия са също статистически значимо по-високи при Duloxetine Lilly, в сравнение с плацебо. Само малка част от пациенти включени в пилотни клинични проучвания са били с тежка депресия (изходно ниво HAM-D>25).

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

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

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

Генерализирано тревожно разстройство: Duloxetine Lilly показва статистически значимо предимство спрямо плацебо при пет от пет проучвания, включващи четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани остри проучвания и проучване за профилактика на рецидив при възрастни с генерализирано тревожно разстройство.

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

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

Ефикасността на Duloxetine Lilly 30-120 mg (гъвкаво дозиране) веднъж дневно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с генерализирано тревожно разстройство е оценена в едно проучване, което показва статистически значимо подобрене в общия резултат за HAM-A за пациентите, лекувани с дулоксетин, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Ефикасността и безопасността на Duloxetine Lilly 30-120 mg веднъж дневно при пациенти в

старческа възраст с генерализирано тревожно разстройство са подобни на наблюдаваните в проучвания при по-млади възрастни пациенти. Въпреки това данните за пациенти в старческа възраст, изложени на максималната доза (120 mg дневно), са ограничени и по този начин се препоръчва повишено внимание при използването на тази доза при популацията в старческа възраст.

Диабетна периферна невропатна болка: Ефикасността на Duloxetine Lilly за лечение на диабетна невропатна болка е установена при 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани, с фиксирана доза проучвания при възрастни (22- до 88-годишни) с диабетна невропатна болка в продължение поне на 6 месеца. Пациентите, отговарящи на критериите за голямо депресивно разстройство, са изключени от тези проучвания. Измерител на първичния изход е седмичната средна стойност на 24-часовата болка, която е отразявана в ежедневен дневник на пациентите по 11-точковата скала на Likert.

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

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

Педиатрична популация

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

Проведени са две рандомизирани, двойнослепи, паралелни клинични проучвания при 800 педиатрични пациенти на възраст от 7 до 17 години с голямо депресивно разстройство (вж. точка 4.2). Тези две проучвания включват 10-седмична плацебо-контролирана и активно-контролирана (флуоксетин) остра фаза, последвана от шестмесечен период на продължение на активно контролирано лечение. Нито групата, лекувана с дулоксетин (30-120 mg), нито групата с активна контрола (флуоксетин 20-40 mg) статистически се различават от плацебо по отношение на промяната в общите резултати по скалата Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) от изходния до крайния момент. Прекъсване на лечението поради нежелани събития е по-често при пациентите, приемащи дулоксетин, в сравнение с тези, лекувани с флуоксетин, в повечето случаи поради гадене. По време на 10-седмичния период на активно лечение е съобщавано за суицидно поведение (дулоксетин 0/333 [0%], флуоксетин 2/225 [0,9%], плацебо 1/220 [0,5%]). През целия 36-седмичен курс на изследването, 6 от 333 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават дулоксетин, и 3 от 225 пациенти, които първоначално са рандомизирани да получават флуоксетин, проявяват суицидно поведение (експозиция-коригираната честота на суицидно поведение е 0,039 събития на пациент на година за дулоксетин, и 0,026 за флуоксетин). Освен това, един пациент, който е преминал от плацебо на лечение с дулоксетин, е имал суицидно поведение по време на приема на дулоксетин.

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

Проведено е едно проучване при педиатрични пациенти със синдром на ювенилна първична фибромиалгия (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS), в което групата, лекувана с дулоксетин, не е отделена от групата, получаваща плацебо, за оценка на измерителя за първична ефикасност. Затова липсват данни за ефикасност в тази популация педиатрични пациенти. Рандомизираното, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово проучване на дулоксетин е проведено при 184 юноши на възраст от 13 до 18 години (средна възраст 15,53 години) с JPFS. Проучването включва 13-седмичен двойносляп период, през който пациентите са рандомизирани да получават дулоксетин 30 mg/60 mg или плацебо всеки ден. Дулоксетин не показва ефикасност по отношение на намаляването на болката, измерена чрез измерителя на първичния резултат на крайната точка - среден скор за болка по Brief Pain Inventory (BPI): средната промяна на най-малките квадрати (LS - least squares) от изходната стойност на средния скор за болка по BPI на 13-тата седмица 13 е -0,97 в групата, получаваща плацебо, в сравнение с -1,62 в групата, получаваща дулоксетин 30/60 mg ($p = 0,052$). Резултатите за безопасност от това проучване са съвместими с известния профил на безопасност на дулоксетин.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Duloxetine Lilly във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на голямо депресивно разстройство, диабетна невропатна болка и генерализирано тревожно разстройство. Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като самостоятелен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативни ензими (CYP1A2 и полиморфния CYP2D6), последвано от конюгиране. Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма вариабилност между отделните индивиди (общо 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, статуса на тютюнопушене и състоянието на метаболизиращата система CYP2D6.

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Специални популации

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

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

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

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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на капсулата:

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

Обвивка на капсулата

Duloxetine Lilly 30 mg

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

Годното за консумиране зелено мастило съдържа
Черен железен оксид - синтетичен (E172)
Жълт железен оксид - синтетичен (E172)
Пропилен гликол

Шеллак

Duloxetine Lilly 60 mg

Желатин

Натриев лаурил сулфат

Титанов диоксид (E171)

Индиго кармин (E132)

Жълт железен оксид (E172)

Годно за консумиране бяло мастило

Годното за консумиране бяло мастило съдържа

Титанов диоксид (E171)

Пропилен гликол

Шеллак

Повидон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

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 се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) и полихлоротрифлуороетилен (PCTFE), запечатан с алуминиево фолио.

Duloxetine Lilly 30 mg

Duloxetine Lilly 30 mg се отпуска в опаковки по 7, 28 и 98 твърди стомашно-устойчиви капсули.

Duloxetine Lilly 60 mg

Duloxetine Lilly 60 mg се отпуска в опаковки по 28, 56, 84 и 98 твърди стомашно-устойчиви капсули и в общи опаковки, съдържащи 100 (5 кутии по 20) и 500 (25 кутии по 20) твърди стомашно-устойчиви капсули.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/972/001

EU/1/14/972/002
EU/1/14/972/003
EU/1/14/972/004
EU/1/14/972/005
EU/1/14/972/006
EU/1/14/972/007
EU/1/14/972/008
EU/1/14/972/009

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

Дата на първо разрешаване: 08 декември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 31 юли 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

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

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА ТВЪРДИТЕ СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ ОТ 30 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duloxetine Lilly 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.
дулоксетин

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

Всяка капсула съдържа 30 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза
Прочетете листовката за допълнителна информация.

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 ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/972/001 (7 твърди стомашно-устойчиви капсули)
EU/1/14/972/002 (28 твърди стомашно-устойчиви капсули)
EU/1/14/972/003 (98 твърди стомашно-устойчиви капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Duloxetine Lilly 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duloxetine Lilly 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА ТВЪРДИТЕ СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ ОТ 60 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duloxetine Lilly 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.
дулоксетин

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

Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза
Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди стомашно-устойчиви капсули
56 твърди стомашно-устойчиви капсули
84 твърди стомашно-устойчиви капсули
98 твърди стомашно-устойчиви капсули

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

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/972/004 (28 твърди стомашно-устойчиви капсули)

EU/1/14/972/005 (56 твърди стомашно-устойчиви капсули)

EU/1/14/972/006 (84 твърди стомашно-устойчиви капсули)

EU/1/14/972/007 (98 твърди стомашно-устойчиви капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Duloxetine Lilly 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

**ОБЩА ОПАКОВКА – ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ТВЪРДИТЕ
СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ ОТ 60 MG (без blue box)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duloxetine Lilly 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.
дулоксетин

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

Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза
Прочетете листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 твърди стомашно-устойчиви капсули. Част от общата опаковка, не може да се продава отделно.

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

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/972/008 (100 твърди стомашно-устойчиви капсули) (5 опаковки по 20)
EU/1/14/972/009 (500 твърди стомашно-устойчиви капсули) (25 опаковки по 20)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Duloxetine Lilly 60 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

**ОБЩА ОПАКОВКА – ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ТВЪРДИТЕ
СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ ОТ 60 MG (c blue box)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duloxetine Lilly 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.
дулоксетин

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

Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза
Прочетете листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Обща опаковка: 100 (5 опаковки по 20) твърди стомашно-устойчиви капсули
Обща опаковка: 500 (25 опаковки по 20) твърди стомашно-устойчиви капсули

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

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/972/008 (100 твърди стомашно-устойчиви капсули) (5 опаковки по 20)
EU/1/14/972/009 (500 твърди стомашно-устойчиви капсули) (25 опаковки по 20)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Duloxetine Lilly 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duloxetine Lilly 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Duloxetine Lilly 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

Duloxetine Lilly 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

дулоксетин (като хидрохлорид)

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

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Duloxetine Lilly и за какво се използва

Duloxetine Lilly съдържа активното вещество дулоксетин. Duloxetine Lilly повишава нивата на серотонин и норадреналин в нервната система.

Duloxetine Lilly се използва при възрастни за лечение на:

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

При повечето хора с депресия или тревожност Duloxetine Lilly започва да действа в рамките на две седмици от началото на лечението, но това може да отнеме 2-4 седмици преди да се почувствате по-добре. Кажете на Вашия лекар, ако не започнете да се чувствате по-добре след това време. Вашият лекар може да продължи да Ви назначава Duloxetine Lilly, когато се чувствате по-добре, за да предотврати възвръщане на Вашата депресия или тревожност.

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Duloxetine Lilly

НЕ приемайте Duloxetine Lilly, ако:

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

- приемате или през последните 14 дни сте приемали друго лекарство, известно като моноаминооксидазен инхибитор (МАО-инхибитор) (вижте „Други лекарства и Duloxetine Lilly”)
- приемате флувоксамин, който обикновено се използва за лечение на депресия, ципрофлоксацин или еноксацин, които обикновено се използват за лечение на някои инфекции
- приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин (вижте „Други лекарства и Duloxetine Lilly”)

Споделете с Вашия лекар, ако имате високо кръвно налягане или сърдечно заболяване. Вашият лекар ще Ви каже, дали трябва да приемате Duloxetine Lilly.

Предупреждения и предпазни мерки

По-долу са посочени причините, поради които Duloxetine Lilly може да бъде неподходящ за Вас. Говорете с Вашия лекар преди да приемете Duloxetine Lilly, ако:

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

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

Трябва също да се свържете с Вашия лекар:

Ако имате признаци и симптоми на безпокойство, халюцинации, загуба на координация, ускорен пулс, повишена телесна температура, бързи промени в кръвното налягане, свръхактивни рефлексии, диария, кома, гадене, повръщане, тъй като може да страдате от серотонинов синдром.

В най-тежката си форма серотониновият синдром може да наподобява злокачествен невролептичен синдром. Признаците и симптомите на злокачествен невролептичен синдром могат да включват комбинация от повишена температура, ускорен сърдечен ритъм, изпотяване, силна мускулна скованост, обърканост, повишени мускулни ензими (определени чрез кръвен тест).

Лекарства като Duloxetine Lilly (наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина/инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина) могат да причинят симптоми на нарушение на сексуалната функция (вж. точка 4). В някои случаи тези симптоми продължават след спиране на лечението.

Суицидни мисли и влошаване на Вашата депресия или тревожно разстройство

Ако сте депресирани и/или имате тревожно разстройство, то Вие може понякога да имате мисли за самонараняване или самоубийство. Тези мисли може да зачестят, когато за пръв път

започват 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 което 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 те са обезпокоени от промените в поведението Ви.

Деца и юноши под 18-годишна възраст

Duloxetine Lilly нормално не трябва да се употребява за деца или юноши под 18-годишна възраст. Също така, трябва да Ви е известно, че пациентите под 18 години са с повишен риск от нежелани ефекти като опити и мисли за самоубийство и враждебност (предимно агресия, опозиционно поведение и гняв), когато употребяват този клас лекарства. Независимо от това, Вашият лекар може да предпише Duloxetine Lilly на пациенти под 18 години, тъй като той/тя решава, че това е в най-добър техен интерес. Ако Вашият лекар предпише Duloxetine Lilly на пациент под 18 години и искате да обсъдите това, моля, обърнете се към него. Трябва да информирате лекаря, ако някои от симптомите, посочени по-горе се проявят или влошат, когато пациент под 18 години приема Duloxetine Lilly. Освен това, дългосрочната безопасност по отношение на ефектите на Duloxetine Lilly върху растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие за тази възрастова група все още не е установена.

Други лекарства и Duloxetine Lilly

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Основната съставка на Duloxetine Lilly, дулоксетин, се използва в други лекарства за други състояния:

- диабетна невропатна болка, депресия, тревожност и незадържане на урина
- Използването на повече от едно от тези лекарства, по едно и също време, трябва да се избягва. Проверете с Вашия лекар дали вече приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин.

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

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

Моноаминооксидазни инхибитори (МАО-инхибитори): не трябва да приемате Duloxetine Lilly, ако вземате или наскоро сте вземали (в рамките на последните 14 дни) друго антидепресантно лекарство, наричано моноаминооксидазен инхибитор (МАО-инхибитор). Примери за МАО-инхибитори са моклобемид (антидепресант) и линезолид (антибиотик). Приемът на МАО-инхибитори с много лекарства по лекарско предписание, включително Duloxetine Lilly, може да доведе до сериозни или дори животозастрашаващи нежелани ефекти. Трябва да изчакате поне 14 дни, след като сте спрели приема на МАО-инхибитори, преди да можете да вземете Duloxetine Lilly. Също така е необходимо да изчакате поне 5 дни, след като спрете да приемате Duloxetine Lilly, преди да вземете МАО-инхибитори.

Лекарства, които предизвикват сънливост: към тях се отнасят лекарствата, предписани от Вашия лекар, включително бензодиазепини, силни обезболяващи, антипсихотици, фенотарбитал и антихистамини.

Лекарства, повишаващи нивото на серотонин: Триптани, трамадол, триптофан, SSRIs (като пароксетин и флуоксетин), SNRIs (като венлафаксин), трициклически антидепресанти (като кломипрамин, амитриптилин), петидин, жълт кантарион и МАО-инхибитори (като моклобемид и линезолид). Тези лекарства повишават риска от нежелани ефекти; ако получите някакви необичайни симптоми при едновременното приемане на тези лекарства с Duloxetine Lilly, трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Перорални антикоагуланти или антиагреганти: Лекарства, които разреждат кръвта или пречат на кръвта да се съсирва. Тези лекарства могат да повишат риска от кръвене.

Duloxetine Lilly с храна, напитки и алкохол

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

Бременност и кърмене

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

- Уведомете Вашия лекар, ако забременеете, или ако планирате забременяване, докато приемате Duloxetine Lilly. Използвайте Duloxetine Lilly само след обсъждане с Вашия лекар на потенциалните ползи и всички възможни рискове за нероденото дете.
- Уверете се, че Вашата акушерка и/или лекар знаят, че получавате Duloxetine Lilly. Когато подобни лекарства (SSRIs) са приемани по време на бременност, може да се повиши риска от сериозно състояние при бебетата, наречено персистираща белодробна хипертония при новороденото (ППХН), което кара бебето да диша учестено и да изглежда синкаво. Тези признаци обикновено започват през първите 24 часа след раждането на бебето. Ако това се случи на Вашето бебе, трябва незабавно да се свържете с Вашата акушерка и/или лекар.
- Ако приемате Duloxetine Lilly към края на бременността си, Вашето бебе може да има някои признаци, когато се роди. Те започват обикновено при раждането или в рамките на няколко дни след раждането на Вашето бебе. Тези признаци може да включват отпуснати мускули, треперене, нервност, да не се храни както трябва, затруднение с дишането и припадъци. Ако Вашето бебе има някой от тези признаци при раждането си, или се безпокоите за неговото здраве, свържете се с Вашия лекар или акушерка, които ще са в състояние да Ви посъветват.
- Ако приемате Duloxetine Lilly към края на Вашата бременност, съществува повишен риск от прекомерно вагинално кръвене скоро след раждането, особено, ако имате анамнеза за нарушения на кръвосъсирването. Вашият лекар или акушерка трябва да са наясно, че приемате дулоксетин, за да могат да Ви посъветват.
- Наличните данни от употребата на Duloxetine Lilly през първите три месеца от бременността не показват повишен риск от общи вродени дефекти при детето като цяло. Ако Duloxetine Lilly се приема през втората половина на бременността, може да има повишен риск бебето да се роди преждевременно (6 допълнителни недоносени бебета на всеки 100 жени, които приемат Duloxetine Lilly през втората половина на бременността), предимно между 35 и 36 седмица на бременността.
- Уведомете Вашия лекар, ако кърмите. Не се препоръчва употребата на Duloxetine Lilly по време на кърмене. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

Шофиране и работа с машини

Duloxetine Lilly може да Ви накара да се чувствате сънливи или замаяни. Не използвайте каквато и да е техника или машини, докато не разберете как ще Ви повлияе Duloxetine Lilly.

Duloxetine Lilly съдържа захароза

Duloxetine Lilly съдържа **захароза**. Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някакви захари, посъветвайте се с него преди прием на този лекарствен продукт.

Duloxetine Lilly съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Duloxetine Lilly

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

Duloxetine Lilly е за перорално приложение. Трябва да поглъщате капсулата цяла, с чаша вода.

За депресия и диабетна невропатна болка:

Обичайната доза Duloxetine Lilly е една капсула (60 mg дулоксетин) веднъж дневно, но Вашият лекар ще назначи дозата, която е подходяща за Вас.

За генерализирано тревожно разстройство:

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

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

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Duloxetine Lilly

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт незабавно, ако сте приели по-голямо количество Duloxetine Lilly от предписаното от Вашия лекар. Признаците на предозиране са сънливост, кома, серотонинов синдром (рядко срещана реакция, която може да доведе до усещане за голямо щастие, сънливост, непохватност, безпокойство, усещане за опиянение, треска, изпотяване или мускулна скованост), припадъци, повръщане и учестена сърдечна честота.

Ако сте пропуснали да приемете Duloxetine Lilly

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

Ако сте спрели приема на Duloxetine Lilly

НЕ спирайте да приемате Вашите капсули без съвет от Вашия лекар, дори ако се чувствате по-добре. Ако Вашият лекар счита, че вече не се нуждаете от Duloxetine Lilly, той/тя ще Ви

посъветва да намалявате Вашата доза в продължение на поне 2 седмици, преди окончателното спиране на лечението.

Някои пациенти, които спират приема на Duloxetine Lilly внезапно, са получили симптоми като:

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

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

- главоболие, усещане за сънливост
- повдигане (гадене), сухота в устата

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

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

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

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

- възпаление на гърлото, причиняващо дрезгав глас
- мисли за самоубийство, проблеми със съня, скърцане със зъби или стискане на зъби, чувство за дезориентация, липса на мотивация

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

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

- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност, с подуване на езика или устните, алергични реакции
- намалена функция на щитовидната жлеза, което може а причини умора или покачване на теглото
- обезводняване, ниски нива на натрий в кръвта (главно при хора в старческа възраст; симптомите може да включват усещане за замаяност, слабост, чувство за обърканост, сънливост или силна умора, или гадене или повръщане; по-сериозни признаци са прилошаване, пристъпи или припадъци), синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС)
- самоубийствено поведение, мания (свръхактивност, скачащи мисли и намалена нужда от сън), халюцинации, агресивност и гняв
- „Серотонинов синдром“ (рядко срещана реакция, която може да доведе до чувство на голямо щастие, сънливост, трематност, безпокойство, усещане за опиянение, треска, изпотяване или скованост на мускулите), припадъци
- повишено очно налягане (глаукома)
- кашлица, хрипове и задух, които могат да бъдат придружени от висока температура
- възпаление на устата, поява на яркочервена кръв в изпражненията Ви, лош дъх, възпаление на дебелото черво (водещо до диария).
- чернодробна недостатъчност, жълто оцветяване на кожата или на бялото на очите (жълтеница)
- синдром на Стивънс-Джонсън (сериозно заболяване с подуване на кожата, устата, очите и половите органи), сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото (ангиоедем)
- спазми на челюстните мускули

- променен мирис на урината
- менопаузални симптоми, необичайно отделяне на кърма при мъже или жени
- прекомерно вагинално кръвотечение, малко след раждането (послеродово кръвотечение)

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

- възпаление на кръвоносните съдове на кожата (кожен васкулит).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- признаци и симптоми на състояние, наречено „стресова кардиомиопатия“, което може да включва болка в гръдите, задух, замаяност, припадък, неравномерен сърдечен ритъм.

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Duloxetine Lilly

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Duloxetine Lilly

Активното вещество е дулоксетин.

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

Другите съставки са:

Съдържание на капсулата: хипромелоза, хипромелоза ацетат сукцинат, захароза, захарни сфери, талк, титанов диоксид (E171), триетил цитрат (*Вижте края на точка 2 за допълнителна информация относно захарозата*).

Обвивка на капсулата: желатин, натриев лаурил сулфат, титанов диоксид (E171), индиго кармин (E132), жълт железен оксид (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: синтетичен черен железен оксид (E172), синтетичен жълт железен оксид (E172), пропилен гликол и шеллак.

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

Как изглежда Duloxetine Lilly и какво съдържа опаковката

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

Duloxetine Lilly се предлага в 2 разновидности: 30 mg и 60 mg.

Капсулите от 30 mg са сини и бели, с надпис '30 mg' и код '9543'.
Капсулите от 60 mg са сини и зелени, с надпис '60 mg' и код '9542'.

Duloxetine Lilly 30 mg е в опаковки от 7, 28 и 98 твърди стомашно-устойчиви капсули.
Duloxetine Lilly 60 mg е в опаковки от 28, 56, 84 и 98 твърди стомашно-устойчиви капсули и в общи опаковки, съдържащи 100 (5 опаковки по 20) и 500 (25 опаковки по 20) твърди стомашно-устойчиви капсули.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Dista S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

El Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România

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

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за дулоксетин, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни за невролептичен малигнен синдром (НМС) и стресова кардиомиопатия (такокубо-кардиомиопатия) от литературата, спонтанни съобщения, включително в някои случаи с тясна времева връзка, изчезване на реакцията при преустановяване на приложението на лекарството и/или повторна нейна поява след възстановяване на приема и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между дулоксетин и NMS и стресовата кардиомиопатия (такокубо-кардиомиопатия), най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информацията на продуктите, съдържащи дулоксетин, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за дулоксетин CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) дулоксетин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.