

Склад

діюча речовина: дулоксетину гідрохлорид;

1 капсула гастрорезистентна тверда містить дулоксетину гідрохлорид 33,68 мг, що еквівалентно дулоксетину 30 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний (сахароза, крохмаль кукурудзяний), гіпромелоза 2910/5mPa.s, кросповідон тип А, сахароза, гіпромелози ацетату сукцинат, триетилцитрат (Е 1505), тальк, макрогол 8000, титану діоксид (Е 171);

оболонка капсули: титану діоксид (Е 171), желатин, патентований синій V (Е 131), натрію лаурилсульфат, кармоїзин (Е 122), вода очищена.

Лікарська форма

Капсули гастрорезистентні тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули розміром «3» з білим корпусом та синьою кришечкою, які містять пелети майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакодинаміка

Дулоксетин - це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину та, як наслідок, посиленням серотонергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС.

Фармакокінетика

Абсорбція. При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому препарату. Прийом їжі затримує час абсорбції, час досягнення максимальної концентрації збільшується з 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно

на 11 %).

Розподіл. Дулоксетин ефективно зв'язується з білками сироватки крові (приблизно на 96 %) як з альбуміном, так і з α 1-кислим глікопротеїном. Печінкова або ниркова недостатність не впливають на зв'язування білків.

Метаболізм. Дулоксетин метаболізується з участю ізоферментів CYP2D6 і CYP1A2. Метаболіти, що утворюються, фармакологічно не активні.

Виведення. Період напіввиведення дулоксетину становить 12 годин. Середній кліренс дулоксетину у плазмі крові – 101 л/год.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалось подвійне збільшення концентрації дулоксетину і величин експозиції (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями. Фармакокінетичні дані про дулоксетин обмежені у пацієнтів із легким або середнім пошкодженням нирок.

Печінкова недостатність

Помірне захворювання печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) впливало на фармакокінетику дулоксетину. Порівняно зі здоровими добровольцями видимий кліренс плазми дулоксетину був на 79 % нижчий, видимий термін напіврозпаду був у 2,3 раза довший і AUC – у 3,7 раза вищий у пацієнтів із помірними захворюваннями печінки. Фармакокінетику дулоксетину та його метаболітів не вивчали у пацієнтів з легкою або тяжкою печінковою недостатністю.

Показання

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Протипоказання

Підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (MAO) або принаймні протягом 14 днів після припинення лікування інгібіторами MAO. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину,

інгібітори MAO не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином.

Захворювання печінки, що може спричинити печінкову недостатність.

Одночасне застосування з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2) через підвищення концентрації дулоксетину у плазмі крові.

Термінальна стадія ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Нестабільна артеріальна гіпертензія, яка може спровокувати гіпертонічний криз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інгібітори MAO. Через ризик виникнення серотонінового синдрому дулоксетин не слід призначати разом із неселективними необоротними інгібіторами MAO або протягом щонайменше 14 днів після припинення лікування інгібіторами MAO. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину, інгібітори MAO не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином. Одночасне застосування препарату Ревівал із селективними оборотними інгібіторами MAO, такими як моклобемід, не рекомендується. Антибіотик лінезолід – це зворотний неселективний інгібітор MAO, його не слід призначати пацієнтам, які отримують препарат Ревівал (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP1A2. Оскільки CYP1A2 бере участь в обміні речовин дулоксетину, сумісне застосування дулоксетину із сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, імовірно, призведе до підвищення концентрації дулоксетину. Флувоксамін (100 мг 1 раз на добу), що є сильнодіючим інгібітором CYP1A2, зменшує кліренс дулоксетину у плазмі крові приблизно до 77 % і збільшує AUC_{0-t} у 6 разів. У зв'язку з цим дулоксетин не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2, зокрема з флувоксаміном.

Лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему. При застосуванні дулоксетину у комбінації з іншими препаратами, що діють на ЦНС, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфіноміметики, антипсихотики, фенобарбітал, седативні антигістамінні препарати), необхідно вжити певних запобіжних заходів.

Серотоніновий синдром. Потрібно з обережністю призначати дулоксетин у комбінації з серотонінергічними та трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, разом із моклобемідом або лінезолідом,

препаратами трави звіробою (*Hypericum perforatum*) або триптанами, трамаadolом, петидином та триптофаном.

Вплив дулоксетину на інші лікарські засоби.

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP1A2. Фармакокінетика теофіліну, субстрату CYP1A2, суттєво не впливає на одночасне застосування з дулоксетином (60 мг 2 рази на добу, щодня).

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP2D6. Дулоксетин – помірний інгібітор CYP2D6. При призначенні дулоксетину у дозі 60 мг двічі на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується в 3 рази. Одночасне призначення дулоксетину (40 мг двічі на добу) збільшує стаціонарний AUC толтеродину (2 мг двічі на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксильного метаболіту і ніяких коригувань дозування не рекомендується. З обережністю рекомендується застосовувати препарат Ревівал разом із лікарськими засобами, які переважно метаболізуються CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти [TCAs], такі як нортриптилін, амітриптилін та іміпрамін), особливо якщо вони мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, флекаїнід, пропafenон і метопролол).

Пероральні контрацептиви та інші стероїдні агенти. Результати досліджень in vitro показують, що дулоксетин не стимулює каталітичну активність CYP3A. Специфічних досліджень взаємодії препарату in vivo не проводили.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин з обережністю слід призначати разом з пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з потенційним підвищенням ризику виникнення кровотечі внаслідок фармакодинамічної взаємодії. Крім того, було зафіксовано збільшення показників INR, коли пацієнтам, які отримували варфарин, вводили дулоксетин. Проте одночасне застосування дулоксетину та варфарину у стаціонарних умовах у здорових добровольців у рамках дослідження клінічної фармакології не призвело до клінічно значущої зміни в INR з початкового рівня або у фармакокінетиці R- або S-варфарину.

Вплив інших лікарських засобів на дулоксетин.

Антациди та антагоністи H₂. Одночасне застосування дулоксетину з антацидами, що містять алюміній і магній, або дулоксетину з фамотидином, не впливало на швидкість або ступінь поглинання дулоксетину після введення пероральної дози 40 мг.

Індуктори CYP1A2. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що курці мають майже на 50 % нижчу концентрацію дулоксетину у плазмі крові порівняно з особами, які не палять.

Особливості застосування

Епілептичні напади та манії. Як і у разі застосування інших препаратів, що діють на ЦНС, пацієнтам з епілептичними нападами, манією або біполярними розладами в анамнезі дулоксетин необхідно призначати з дотриманням запобіжних заходів.

Мідріаз. Були повідомлення про прояв мідріазу у зв'язку з прийомом дулоксетину, тому призначати Ревівал пацієнтам із підвищеним внутрішньоочним тиском або у разі ризику гострої вузькокутової глаукоми потрібно з обережністю.

Артеріальний тиск та серцебиття. У деяких пацієнтів прийом дулоксетину призводить до підвищення артеріального тиску та клінічно значущою артеріальною гіпертензією. Це може бути пов'язано з норадренергічним ефектом дулоксетину. Повідомляли про випадки гіпертонічного кризу з дулоксетином, особливо у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Тому у пацієнтів з відомою артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску, особливо протягом першого місяця лікування. Препарат Ревівал слід застосовувати з обережністю пацієнтам, чий стан може бути поставлений під загрозу збільшенням пульсу або підвищенням артеріального тиску. Також слід з обережністю застосовувати дулоксетин із лікарськими засобами, які можуть погіршити його метаболізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для пацієнтів, у яких спостерігається стійке підвищення артеріального тиску під час прийому препарату Ревівал, слід вирішити питання щодо зменшення дози або поступового припинення його застосування (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією препарат Ревівал не слід застосовувати (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. Підвищена концентрація дулоксетину у плазмі крові спостерігається у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок при гемодіалізі (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок див. розділ «Протипоказання». Для інформації про пацієнтів з легкою або середньою дисфункцією нирок див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Синдром серотоніну. Як і у випадку з іншими серотонінергічними агентами, при лікуванні дулоксетином серотоніновий синдром може стати потенційно небезпечним для життя, особливо при одночасному застосуванні інших серотонінергічних засобів (включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН), трициклічні антидепресанти або триптани), агенти, які погіршують метаболізм серотоніну, такі як інгібітори MAO, або з антипсихотичними засобами або іншими антагоністами допаміну, які можуть впливати на серотонергічні системи нейромедіаторів (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміну психічного стану (наприклад, ажіотаж, галюцинації, кома), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардія, лабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м'язові аберації (наприклад, гіперрефлексія, некогерентність) та/або симптоми шлунково-кишкового тракту (наприклад, нудота, блювання, діарея).

Якщо одночасне лікування дулоксетином та іншими серотонінергічними засобами, які можуть впливати на серотонінергічні та/або дофамінергічні нейромедіаторні системи, є клінічно обґрунтованим, рекомендується ретельний нагляд за пацієнтом, особливо під час ініціювання лікування та збільшення дози.

Препарати, що містять траву звіробою

Побічні реакції можуть бути більш поширеними при одночасному застосуванні препарату Ревівал та препаратів, що містять траву звіробою (*Nuregicum perforatum*).

Суїцид.

Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад. Депресія пов'язана із підвищеним ризиком суїцидального мислення, нанесення ушкоджень собі та суїциду (явища, пов'язані з суїцидом). Ризик існує до досягнення значної ремісії. Оскільки поліпшення не може відбутися протягом перших декількох тижнів лікування або більше, пацієнтів слід ретельно контролювати, поки таке покращення не відбудеться. Загальний клінічний досвід показує, що ризик самогубства може збільшитися на ранніх стадіях одужання.

Інші психічні захворювання, при яких призначається дулоксетин, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальних явищ. Крім того, ці психічні стани можуть бути коморбідні, якщо вони супроводжують великий депресивний розлад. Таким чином, необхідно дотримуватись однакових застережних заходів

при лікуванні пацієнтів як із великим депресивним розладом, так і з іншими психічними розладами. У пацієнтів, які мають в анамнезі суїцидальні явища або значний рівень суїцидального мислення, ризик виникнення суїцидальної поведінки більший, тому необхідний більш ретельний контроль під час лікування. Повідомляли про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після її припинення (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідний ретельний контроль за пацієнтами, особливо за тими, хто знаходиться у групі ризику, протягом терапії, особливо на початку лікування і при зміні доз. Пацієнти (і особи, які за ними доглядають) повинні бути поінформовані про необхідність контролювати будь-яке клінічне погіршення, суїцидальну поведінку або думки та незвичні зміни в поведінці та негайно звернутися до лікаря при їх виникненні.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль.

Зафіксовано поодинокі випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після припинення його застосування, як і при прийомі інших лікарських засобів із подібною фармакологічною дією (антидепресанти). Лікарі мають інформувати пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які відчуття занепокоєння.

Геморагії. Повідомляли про розлади кровотечі, такі як синці, зокрема пурпури, шлунково-кишкової кровотечі, із СІЗС і СІЗСН, включаючи дулоксетин. Пацієнтам, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, які можуть впливати на функцію тромбоцитів (наприклад, НПЗЗ або ацетилсаліцилова кислота), та пацієнтам з відомою схильністю до кровотечі рекомендується обережність.

Гіпонатріємія. При застосуванні дулоксетину зафіксовано випадки гіпонатріємії, включаючи випадки з рівнем натрію у сироватці крові нижче 110 ммоль/л. Гіпонатріємія може бути спричинена синдромом невідповідної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ). Більшість випадків гіпонатріємії було зафіксовано у людей літнього віку, особливо у поєднанні з умовами, які призводять до зміни балансу рідини. Необхідно з обережністю призначати препарат пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку гіпонатріємії (наприклад, пацієнтам літнього віку), пацієнтам із цирозом печінки, дегідратованим пацієнтам та пацієнтам, які отримують діуретики.

Синдром відміни. Симптоми синдрому відміни виникають часто, особливо при раптовому припиненні лікування. Ризик виникнення симптомів відміни при застосуванні СІЗС і СІЗСН залежить від декількох факторів, включаючи тривалість і дозу терапії та швидкість зменшення дози. Найчастіше описані реакції наведено в розділі «Побічні реакції». Зазвичай ці симптоми легкі або

помірні, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Вони зазвичай трапляються протягом перших кількох днів після припинення лікування. Дуже рідко такі симптоми спостерігалися у пацієнтів, які випадково пропустили дозу. Ці симптоми самостійно зменшуються і зазвичай зникають протягом 2 тижнів, хоча в деяких осіб вони можуть бути тривалими (2-3 місяці або більше). Тому рекомендується поступово зменшувати дозу дулоксетину при припиненні лікування протягом не менше 2 тижнів відповідно до потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Акатазія/психомоторне занепокоєння. Прояви акатизії (характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним занепокоєнням і потребою рухатися, часто супроводжуючись неможливістю сидіти або стояти на місці) виникають протягом перших кількох тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози може бути шкідливим.

Сексуальна дисфункція. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI)/ інгібітори зворотного захоплення серотоніну норепінефрину (SNRI) можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомляли про довготривалу статеву дисфункцію, коли симптоми тривали, незважаючи на припинення прийому SSRI/SNRI.

Гепатит/підвищення рівня печінкових ферментів. З дулоксетином були зареєстровані випадки пошкодження печінки, включаючи серйозне підвищення рівня ферментів печінки (>10-кратна верхня межа норми), гепатит та жовтяниця (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із них відбулися протягом перших місяців лікування. Ураження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають препарати, що можуть спричинити ураження печінки.

Пацієнти літнього віку. Дані щодо застосування дулоксетину у дозуванні 120 мг пацієнтам літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені. Тому слід бути обережними при застосуванні препарату пацієнтам літнього віку з максимальним дозуванням (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарські засоби, що містять дулоксетин

Дулоксетин під різними торговельними марками застосовують за кількома показаннями (діабетичний нейропатичний біль, головний депресивний розлад, генералізований тривожний розлад та стресове нетримання сечі). Слід уникати застосування кількох із цих лікарських засобів одночасно.

Наявність сахарози. Не можна призначати дулоксетин пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахаразо-ізомальтази.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Дослідження впливу дулоксетину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Ревівал може спричиняти седативний ефект та запаморочення. Під час лікування пацієнтам слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Фертильність

У дослідженнях на тваринах дулоксетин не вплинув на чоловічу фертильність, а ефекти у жінок проявилися лише у дозах, що спричинили материнську токсичність.

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування дулоксетину вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали, що репродуктивна токсичність при системному впливі (AUC) дулоксетину нижча, ніж максимальний клінічний вплив. Потенційний ризик для людини невідомий. Епідеміологічні дані свідчать, що застосування селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, може збільшити ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (PPHN). Хоча зв'язок PPHN із лікуванням СИЗЗСН не досліджували, цей потенційний ризик не може бути виключений із застосуванням дулоксетину з урахуванням відповідного механізму дії (гальмування повторного прийому серотоніну).

Як і при прийомі інших серотонінергічних лікарських засобів, у немовлят можуть спостерігатися симптоми синдрому відміни, якщо мати застосовувала дулоксетин перед пологами. Симптоми синдрому відміни включають гіпотонію, тремор, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, утруднення ковтання і смоктання, дихальні розлади, епілептичні напади. У більшості випадків ці симптоми спостерігалися одразу після народження або протягом кількох перших днів життя. Жінкам, які приймають препарат Ревівал, необхідно рекомендувати повідомляти лікарю про те, що вони завагітніли або планують вагітність. Застосування препарату у період вагітності рекомендується лише за умови, якщо

очікувана користь перевищує ризик.

Період годування груддю

Дулоксетин дуже слабо проникає у грудне молоко. Встановлена доза для дитини з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла становить приблизно 0,14 % материнської дози. Безпека застосування дулоксетину дітям невідома, тому прийом Ревівалу у період грудного годування не рекомендується.

Спосіб застосування та дози

Великий депресивний розлад. Початкова та рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Дозування понад 60 мг 1 раз на добу, до максимальної дози 120 мг на добу, були оцінені з точки зору безпеки. Проте немає клінічних даних про те, що пацієнти, які не реагують на початкову рекомендовану дозу, можуть отримати користь від збільшення дози.

Терапевтична реакція зазвичай спостерігається через 2-4 тижні лікування.

Після стійкого антидепресивного ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців для уникнення рецидиву. У пацієнтів, котрі реагують на дулоксетин, і при анамнезі повторних епізодів великої депресії слід розглянути подальше тривале лікування в дозі 60-120 мг на добу.

Генералізований тривожний розлад. Рекомендована початкова доза становить 30 мг 1 раз на добу. Препарат слід приймати незалежно від прийому їжі. Пацієнтам із недостатнім ефектом лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу.

За умов недостатнього ефекту лікування дозою 60 мг можна розглядати підвищення дози до 90 або 120 мг на добу.

Терапевтичний ефект лікування виявляється протягом 2-4 тижнів. Після закріплення відповіді рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців, щоб уникнути рецидиву.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль. Початкова та рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг 1 раз на добу. Застосовувати незалежно від вживання їжі. Деяким пацієнтам можна рекомендувати підвищення дози, аж до максимальної – 120 мг на добу, розподіленої на 2 прийоми.

Терапевтичний ефект лікування спостерігається протягом 2 місяців. У хворих із неадекватною початковою реакцією додаткова реакція після цього періоду навряд чи можлива.

Необхідно регулярно оцінювати терапевтичну користь (принаймні кожні 3 місяці).

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку не рекомендується регулювати дози лише на основі віку. Як і при застосуванні будь-яких лікарських засобів, слід бути обережними при лікуванні людей літнього віку, особливо при застосуванні препарату Ревівал у дозі 120 мг на добу при великому депресивному розладі або генералізованому тривожному розладі.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Ревівал не слід призначати пацієнтам з захворюванням печінки або печінковою недостатністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Коригувати дозування не потрібно для пацієнтів з легкою або помірною нирковою дисфункцією (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв). Ревівал не слід призначати для лікування пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Припинення лікування. Слід уникати різкого припинення лікування. Дозу потрібно поступово зменшувати протягом періоду щонайменше від одного до двох тижнів, щоб зменшити ризик реакцій відміни. Якщо нестерпні симптоми виникають після зменшення дози або після припинення лікування, то можна відновити застосування препарату у раніше встановленій дозі. Згодом лікар може продовжувати зменшувати дозу, але більш поступово.

Діти

Безпеку та ефективність застосування дулоксетину дітям (до 18 років) не вивчали, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування

Симптоми. Повідомляли про випадки передозування при застосуванні дулоксетину у дозі 5400 мг як монотерапії або у комбінації з іншими лікарськими засобами. Зафіксовано летальні випадки, насамперед при змішаному передозуванні, а також при застосуванні дулоксетину у дозі приблизно 1000 мг. Ознаки та симптоми передозування (дулоксетин окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами): сонливість, кома, синдром серотоніну, судоми, блювання і тахікардія.

Лікування при передозуванні. Специфічні антидоти невідомі. При появі серотонінового синдрому необхідне специфічне лікування (ципрогептадин та/або контроль температури). Необхідно перевірити прохідність дихальних шляхів. Рекомендується моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників

життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і підтримувальними заходами. Промивання шлунка може бути доречним, якщо воно проводиться одразу після прийому препарату або із симптоматичною метою. Активоване вугілля зменшує абсорбцію препарату. Дулоксетин має великий об'єм розподілу в організмі, у зв'язку з чим форсований діурез, гемоперфузія та обмінна перфузія навряд чи будуть корисні.

Побічні реакції

Найчастіше повідомляли про нудоту, головний біль, сухість у роті, сонливість і запаморочення. Більшість звичайних побічних реакцій були легкої і помірної інтенсивності. Вони зазвичай відзначались на початку терапії і зменшувалися при продовженні терапії.

Інфекції та інвазії: нечасто – ларингіт.

З боку ендокринної системи: рідко – гіпотиреоз.

З боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції, гіперчутливість.

Метаболічні розлади: часто – зниження апетиту, нечасто – гіперглікемія (особливо у пацієнтів з цукровим діабетом), рідко – дегідратація, гіпонатріємія, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону^б.

З боку психіки: часто – безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, аномальні видіння та аномальний оргазм, нечасто – суїцидальне мислення^{5,7}, розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія, рідко – суїцидальна поведінка^{5,7}, манія, галюцинації, агресія та злісність⁴.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, сонливість, часто – запаморочення, тремор, парестезія, нечасто – міоклонія, акатизія⁷, нервозність, розлади уваги, дисгевзія, дискінезія, синдром неспокійних ніг, порушення сну, рідко – серотоніновий синдром^б, судоми¹, психомоторне занепокоєння^б, екстрапірамідні розлади^б.

З боку органів зору: часто – розпливчастість зору, нечасто – мідріаз, розлади зору, рідко – глаукома.

З боку органів слуху і лабіринту: часто – дзвін у вухах¹, нечасто – запаморочення, біль у вухах.

З боку серця: часто – відчуття серцебиття, нечасто – тахікардія, суправентрикулярна аритмія, головним чином фібриляція передсердь.

З боку судин: часто – підвищення артеріального тиску³, припливи, нечасто – артеріальна гіпертензія^{3,7}, ортостатична гіпотензія², втрата свідомості², відчуття холоду в кінцівках, рідко – гіпертонічний криз^{3,6}.

З боку дихальної системи: часто – позіхання, нечасто – відчуття стискання у горлі, носова кровотеча, рідко - інтерстиціальне захворювання легень^X, еозинофільна пневмонія^Y.

З боку травного тракту: дуже часто – нудота, сухість у роті, часто – блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі, запор, діарея, нечасто – шлунково-кишкові кровотечі⁷, гастроентерит, відрижка, гастрит, дисфагія, рідко – стоматит, неприємний запах із рота, наявність крові у випорожненнях, мікроскопічний коліт⁹.

З боку гепатобілярної системи: нечасто – підвищений рівень печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза), гепатит³, гостре ураження печінки, рідко – жовтяниця⁶, печінкова недостатність⁶.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – підвищене потовиділення, висипання, нечасто – нічне потіння, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, фоточутливість, підвищена схильність до утворення синців, рідко – ангіоневротичний набряк⁶, синдром Стівенса-Джонсона⁶, дуже рідко – шкірний васкуліт.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: часто – кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм, нечасто – посмикування м'язів, відчуття скутості м'язів, рідко – тризм.

З боку нирок та сечового міхура: часто – дизурія, полакурія, нечасто – затримка сечі, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі, рідко – аномальний запах сечі.

З боку репродуктивної системи: часто – еректильна дисфункція, порушення або затримка еякуляції, нечасто – менструальні розлади, статеві розлади, гінекологічні кровотечі, поперековий біль, рідко – симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія.

Загальні розлади: часто – стомлюваність, падіння⁸, нечасто – біль у грудях⁷, погане самопочуття, відчуття холоду, озноб, спрага, слабкість, відчуття жару, порушення ходи.

Проведені дослідження: часто – зниження маси тіла, нечасто – збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові, збільшення рівня калію у крові, рідко – підвищення рівня холестеролу в крові.

1 Випадки судом та дзвін у вухах спостерігалися після переривання лікування.

2 Випадки ортостатичної гіпотензії та втрати свідомості спостерігалися переважно на початку лікування.

3 Пацієнтам, у яких спостерігається постійне підвищення артеріального тиску при прийомі дулоксетину, необхідно зменшувати дозу або поступово припиняти терапію препаратом.

4 Про випадки агресії та озлобленості повідомляли на початку лікування та після переривання лікування.

5 Про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомлялося на початку лікування та одразу після переривання лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

6 Встановлена частота побічних реакцій з постмаркетингових досліджень, що не спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

7 Статистично значуще не відрізняються від плацебо.

8 Випадки падінь були більш частими у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).

X Встановлена частота з плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

Y Встановлена частота побічних реакцій з постмаркетингових досліджень, що не спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

Припинення терапії дулоксетином (особливо раптове припинення) часто супроводжується синдромом відміни. Найчастішими побічними реакціями у такому випадку є: сенсорні розлади (включаючи парестезії або відчуття ураження електричним струмом, особливо в голові), порушення сну (включаючи безсоння та інтенсивні мрії), втома, сонливість, ажитація або тривожність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, міалгія, дратівливість, діарея, гіпергідроз та запаморочення.

Зазвичай для СИЗЗС і СИЗЗСН ці події є легкими або середніми та самоконтрольними, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути серйозними та/або тривалими. Тому рекомендується поступове припинення терапії за рахунок скорочення дози, якщо лікування дулоксетином більше не потребується (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

У 12-тижневій гострій фазі досліджень дулоксетину у пацієнтів з діабетичним нейропатичним болем спостерігали невеликі, але статистично значущі підвищення рівня глюкози в крові натще у пацієнтів із застосуванням дулоксетину. HbA1c був стабільним як у пацієнтів, які приймали дулоксетин, так і плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52 тижнів, спостерігалося збільшення рівня HbA1c як у групі дулоксетину, так і в групі звичайного догляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалося незначне збільшення рівня глюкози в

крові натще та загального холестерину у пацієнтів із застосуванням дулоксетину, тоді як у цих лабораторних дослідженнях спостерігалось незначне зменшення кількості груп ризику.

Інтервал QT з корекцією серцевого ритму у пацієнтів, які приймали дулоксетин, не відрізнявся від пацієнтів, які приймали плацебо. Ніяких клінічно значущих відмінностей у вимірюваннях QT, PR, QRS або QTcB між пацієнтами, які приймали дулоксетин та плацебо, не спостерігалось.

Профіль побічних реакцій дулоксетину у дітей та підлітків подібний до того, що спостерігається у дорослих. У дітей при прийомі дулоксетину спостерігалось середнє зниження маси тіла на 0,1 кг протягом 10 тижнів досліджень порівняно із середнім збільшенням на 0,9 кг у пацієнтів із плацебо. Згодом протягом 4-6 місяців пацієнти в середньому переорієнтувалися на відновлення до очікуваного базового рівня маси тіла, виходячи з даних про популяцію з однолітками за віком та статтю.

У дослідженнях до 9 місяців спостерігалось загальне середнє зниження на 1 % у рості (зниження на 2 % у дітей у віці 7-11 років та підвищення у 0,3 % у підлітків (12-17 років)) при лікуванні дулоксетином педіатричних пацієнтів.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від вологи, в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 капсул у блістері; по 3 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Medochemie LTD (Central Factory)/Медокемі ЛТД (Центральний Завод).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus/1-10 вул.
Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).