

## **Склад**

*діюча речовина:* duloxetine;

1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду еквівалентно дулоксетину 40 мг;

*допоміжні речовини:* цукор сферичний (нейтральні пелети), гіпромелоза, сахароза, тальк, триетилцитрат, гіпромелози ацетату сукцинат, аміаку розчин концентрований, покриття Opadry White 02A28361: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк;

*склад капсули:* желатин, індигокармін (E 132), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171).

## **Лікарська форма**

Капсули кишковорозчинні тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули з непрозорим корпусом оранжевого кольору та непрозорою кришечкою синього кольору, що містять пелети від білого до жовтуватого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

## **Фармакодинаміка**

Дулоксетин – це поєднаний інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними і адренергічними рецепторами.

Механізм дії дулоксетину при лікуванні стресового нетримання сечі у жінок, імовірно, пов'язаний з підвищенням рівнів серотоніну і норепінефрину, що, в свою чергу, підвищує стимуляцію статевого нерва в ділянці уретрального сфінктера. Таким чином, застосування дулоксетину сприяє зміцненню тонусу сечівника під час утримання сечі в сечовому міхурі, що супроводжується фізичним навантаженням.

## **Фармакокінетика**

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 (> 90 %).

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

*Виведення.* Середній 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 площі під кривою «концентрація-час» (AUC) порівняно зі здоровими суб'єктами. Отже, пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю потрібно застосовувати нижчу початкову дозу.

## **Показання**

Лікування стресового нетримання сечі (СНС) від помірного до важкого ступеня у жінок.

Препарат призначається дорослим.

## **Протипоказання**

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

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.

Одночасне застосування з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та застосування дулоксетину принаймні протягом 14 днів після припинення лікування інгібіторами МАО. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину інгібітори МАО не можна застосовувати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином.

Захворювання печінки, це може спричинити печінкову недостатність.

Протипоказано дітям через недостатність даних щодо безпеки та ефективності застосування дулоксетину цій віковій категорії пацієнтів.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

### *Інгібітори моноаміноксидази (МАО).*

Через ризик виникнення серотонінового синдрому дулоксетин не слід застосовувати в комбінації з неселективними необоротними інгібіторами МАО або принаймні протягом 14 днів після припинення лікування інгібіторами МАО. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину інгібітори МАО не можна застосовувати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином.

*Інгібітори CYP1A2.* Оскільки CYP1A2 бере участь в обміні речовин дулоксетину, сумісне застосування дулоксетину із сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, ймовірно, 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 %. У зв'язку з цим препарат не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2.

*Препарати, що діють на центральну нервову систему.* Слід з обережністю застосовувати дулоксетин у комбінації з іншими лікарськими засобами, що діють на центральну нервову систему, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфінміметики, нейролептики, фенobarбітал, седативні, антигістамінні препарати).

*Серотоніновий синдром.* У рідкісних випадках серотоніновий синдром був зареєстрований у пацієнтів, які застосовували селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) одночасно з серотонінергічними препаратами. Препарат не рекомендується застосовувати одночасно з серотонінергічними антидепресантами, такими як СІЗЗС; трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, венлафаксин або триптани, трамадол і триптофан.

### *Вплив дулоксетину на інші лікарські засоби.*

*Препарати, що метаболізуються за допомогою CYP1A2.* Під час клінічного вивчення одночасного застосування теofilіну, субстрату CYP1A2, із дулоксетином (60 мг 2 рази на добу щодня) їхні фармакокінетики значно не впливали одна на одну.

*Препарати, що метаболізуються за допомогою CYP2D6.* Дулоксетин – помірний інгібітор CYP2D6. У разі застосування дулоксетину у дозі 60 мг 2 рази на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується в 3 рази. Сумісне застосування дулоксетину (40 мг 2 рази на добу) збільшує стаціонарний показник AUC толтеродину (2 мг 2 рази на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксилметаболіту. У зв'язку з цим у разі застосування дулоксетину з інгібіторами CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти [ТЦА], такі як нортриптилін, амітриптилін, та іміпрамін), що мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, флекаїнід, пропафенон та метопролол), необхідно вжити певних запобіжних заходів.

*Пероральні контрацептиви та інші стероїдні лікарські засоби.* Результати досліджень *in vitro* показали, що дулоксетин не викликає каталітичну активність CYP3A. Специфічних досліджень лікарської взаємодії *in vivo* не проводилося.

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Дулоксетин з обережністю призначають разом з пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з підвищенням ризику виникнення кровотечі через фармакодинамічну взаємодію.

*Вплив інших лікарських засобів на дулоксетин.*

*Антациди і антагоністи H<sub>2</sub>.* Сумісне застосування дулоксетину з алюмініє- та магнієвмісними антацидами або з фамотидином істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування дулоксетину після введення його у дозі 40 мг.

*Індуктори CYP1A2.* Фармакокінетичні дослідження показали, що курці мають майже на 50 % нижчу концентрацію дулоксетину в плазмі в порівнянні з некурцями.

## **Особливості застосування**

### *Попередження*

Пацієнтам, схильним до суїциду, під час лікування необхідно перебувати під пильним наглядом, оскільки до настання значної ремісії не виключена можливість спроби суїциду.

*Епілептичні напади та манії.* Як і у разі застосування інших лікарських засобів, що діють на центральну нервову систему, для пацієнтів із епілептичними нападами, манією або біполярними розладами в анамнезі дулоксетин необхідно призначати з вжиттям запобіжних заходів.

*Застосування у поєднанні з антидепресантами.* Застосування препарату в поєднанні з антидепресантами не рекомендується.

*Препарати, що містять траву звіробою.* При сумісному застосуванні з дулоксетином можливі часті побічні реакції.

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

*Артеріальний тиск та серцебиття.* У деяких пацієнтів прийом дулоксетину призводить до підвищення артеріального тиску. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується моніторинг артеріального тиску. Пацієнтам із постійно підвищеним артеріальним тиском потрібно зменшувати дози або поступово відмінити препарат. Лікування пацієнтів з нестабільною гіпертензією не є доцільним.

*Порушення функцій нирок.* Збільшення плазмової концентрації дулоксетину зустрічаються у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю на гемодіалізі (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

*Геморагії.* Повідомлялося про кілька випадків геморагій, зокрема про пурпуру, шлунково-кишкову кровотечу та крововиливи, при прийомі СІЗС та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (ІЗС), у тому числі дулоксетину. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати [НПЗП] або ацетилсаліцилова кислота [АСК]), а також хворим зі схильністю до кровотеч.

*Синдром відміни.* Симптоми синдрому відміни є досить частими, особливо при різкому припиненні лікування. Припинення лікування має здійснюватися протягом не менше 2 тижнів шляхом поступового зменшення дози.

*Гіпонатріємія.* Необхідно з обережністю призначати хворим із підвищеним ризиком виникнення гіпонатріємії: пацієнтам літнього віку, особам із синдромом недостатності антидіуретичного гормону (СНАДГ), особам з цирозом печінки, пацієнтам, що застосовують діуретики, при зневодненні.

*Суїцид.*

Були повідомлення, що при тривалому застосуванні дулоксетину можливі прояви депресії, пов'язаної із підвищеним ризиком суїцидального мислення.

*Лікарські засоби, що містять дулоксетин.* Необхідно уникати супутнього застосування з іншими лікарськими засобами, що містять дулоксетин.

*Підвищення рівнів ензимів печінки.* Можливе виникнення значного підвищення рівня ензимів печінки (у 10 разів більше за норму), ураження печінки з холестаазом. Найчастіше про ці явища повідомлялося протягом перших місяців лікування. Ушкодження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають препарати, що можуть спричинити ушкодження печінки.

*Акатизія/психомоторне занепокоєння.* Подібні прояви виникають протягом перших кількох тижнів лікування. Підвищення дози препарату при таких проявах може погіршити стан пацієнта.

*Непереносимість сахарози.* Не можна призначати препарат пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахарази-ізомальтази.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Під час лікування можливе виникнення седативного ефекту і запаморочення, тому пацієнтам слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

Дослідження щодо застосування дулоксетину вагітним не проводили, тому у період вагітності препарат не призначають. 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 ортостатичну гіпотензію, тремор, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, утруднення ковтання, смоктання, дихальні розлади, епілептичні напади. У більшості випадків ці симптоми спостерігалися одразу після народження або протягом кількох перших днів життя. Необхідно рекомендувати жінкам повідомляти лікарю про те, що вони завагітніли або збираються завагітніти під час прийому дулоксетину.

Застосування препарату у період вагітності рекомендується лише за умови, якщо очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю під час прийому дулоксетину не рекомендується.

## **Спосіб застосування та дози**

Рекомендована доза препарату становить 40 мг 2 рази на добу, незалежно від прийому їжі. Після 2-4 тижнів лікування пацієнти повинні повторно пройти медичне обстеження для оцінки ефективності терапії. Деякі пацієнти можуть відчувати покращення на початку лікування при застосуванні препарату у дозі 20 мг 2 рази на добу протягом 2 тижнів, перш ніж дозу буде збільшено до рекомендованої – 40 мг 2 рази на добу. Підвищення дози може знизити ризик нудоти і запаморочення.

Також можна застосовувати капсули з дозуванням 20 мг.

Поєднання застосування препарату з тренуванням м'язів тазового дна може бути більш ефективним, ніж лікування лише дулоксетином. Рекомендується розглянути питання щодо програми тренування тазового дна.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Препарат не можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Корекція дози для пацієнтів зі слабкою та помірною стадіями ниркової недостатності (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) не потрібна. Застосування препарату пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) протипоказано.

*Пацієнти літнього віку.* Слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку.

## **Діти**

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

## **Передозування**

Дані щодо передозування дулоксетину обмежені. Є повідомлення про випадки прийому великих доз (до 5400 мг) дулоксетину. Повідомлялося про летальні наслідки прийому препарату у комбінації з іншими лікарськими засобами або дулоксетину окремо у дозі близько 1000 мг. Симптоми передозування (у разі прийому з іншими лікарськими засобами або дулоксетину окремо) включали сонливість, кому, серотоніновий синдром, епілептичні напади, блювання та тахікардію.

*Лікування.* Специфічні антидоти невідомі. При появі серотонінового синдрому необхідне специфічне лікування (застосування ципрогептадину та/або контроль температури). Прокідність дихальних шляхів потрібно перевірити.

Рекомендується проводити моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і підтримувальними заходами. Промивання шлунка може бути доцільним, 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**

Згідно з даними досліджень, найчастіше спостерігалися такі побічні явища, як нудота, сухість у роті, втома, запор.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $\square 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $\square 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\square 1/1000$ ), дуже рідко ( $\square 1/10\ 000$ ).

<b>Дуже часто</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Рідко</b>	<b>Дуже рідко</b>
З боку імунної системи				
		Гіперчутливість	Анафілактичні реакції	
З боку ендокринної системи				
		Гіпотиреоз		
З боку метаболізму				
	Зниження апетиту	Дегідратація	Гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет), гіпонатріємія, СНАДГ6	
З боку психіки				



	Безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, розлади сну	Бруксизм, дезорієнтація, апатія, аномальні видіння та аномальний оргазм	Суїцидальний настрій 5,6, суїцидальне мислення5,7 , манія6, галюцинації, агресія та злобність4,6	
3 боку нервової системи				
	Головний біль, запаморочення, летаргія, сонливість, тремор, парестезія	Нервозність, розлади уваги, порушення смаку, поганий сон	Серотоніновий синдром 6, судоми 1,6, міоклонія, акатизія 6, психомоторне занепокоєння 6, екстрапірамідні розлади 6, дискінезія, синдром неспокійних ніг	
3 доку органів зору				
	Розпливчасте зображення	Мідріаз, розлади зору, сухість очей	Глаукома	
3 боку органів слуху				
	Вертиго	Дзвін у вухах1, біль у вухах		
3 боку серцевої системи				
		Відчуття серцебиття, тахікардія	Суправентри- кулярна аритмія, фібриляція, найчастіше передсердна	
3 боку судинної системи				

	Гіпертензія 3, 7, гіперемія	Втрата свідомості 2, підвищення артеріального тиску 3	Гіпертонічний криз 3, ортостатична гіпотензія 2, відчуття холоду в кінцівках	
З боку дихальної системи				
		Позіхання	Відчуття стискання у горлі, носова кровотеча	
З боку травного тракту				
Нудота (22,8%), сухість у роті (12,1%), закреп (10,3%)	Діарея, блювання, диспепсія, біль у животі	Шлунково-кишкові кровотечі 7, гастроентерит, стоматит, відрижка, гастрит, метеоризм, неприємний запах з рота	Наявність крові у випорожненнях	
З боку гепатобіліарної системи				
		Підвищений рівень печінкових ензимів (аланінтрансамінази, аспартаттрансамінази, основна фосфатаза), гепатит3, гостре ураження печінки	Жовтяниця 6, печінкова недостатність6	
З боку шкіри				
	Підвищене потовиділення	Висипання, нічне потіння, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, підвищена схильність до утворення синців	Ангіоневротич- ний набряк6, синдром Стівенса- Джонсона6, реакції фотосенсибілі- зації	
З боку кістково-м'язової системи				

		Кістково- м'язовий біль, м'язовий спазм, відчуття скутості м'язів, тризм	Посмикування м'язів	
З боку сечовидільної системи				
		Утруднений початок сечовипускання, дизурія, ніктурія аномальний запах сечі	Затримка сечі, поліурія, зниження току сечі	
З боку репродуктивної системи				
		Гінекологічні кровотечі, симптоми менопаузи	Менструальні розлади, галакторея, гіперпролактинемія	
Загальні розлади				
Стомлюваність (10,9%)	Астенія, лихоманка	Біль у грудях 7; падіння 8; погане самопочуття, відчуття холоду, спрага, нездужання, відчуття жару	Порушення ходи	
Проведені дослідження				
		Зниження маси тіла, збільшення маси тіла, підвищення рівня холестеролу в крові, підвищення рівня креатинінфосфокінази	Підвищення рівня калію в крові	

Припинення терапії (особливо різке переривання) часто супроводжується синдромом відміни. Найчастішими побічними реакціями у такому випадку є: запаморочення, сонливість, порушення чутливості (включаючи парестезію), порушення сну (включаючи безсоння та сильні марення), слабкість, занепокоєння чи агресивність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, дратівливість, діарея, гіпергідроз та запаморочення. Рекомендується поступове припинення терапії.

#### *Ниркова недостатність.*

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), які перебувають на гемодіалізі, спостерігається підвищення рівня дулоксетину у плазмі крові. Застосування протипоказане.

У пацієнтів з діабетичними невропатичними болями при прийомі препарату спостерігалось незначне збільшення рівня глюкози натще, а також підвищення рівня холестерину.

#### *Гепатит/підвищення рівня печінкових ферментів.*

Повідомлялося про випадки ушкодження печінки, що включали значне підвищення рівня печінкових ферментів (збільшення до 10 разів понад норму), гепатит та жовтяницю. Більшість цих явищ спостерігалось протягом першого місяця лікування. Найбільш частий варіант печінкового ушкодження – гепатоцелюлярний. Дулоксетин необхідно з обережністю призначати пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть спричинити ушкодження печінки.

Повідомлялося про незначне підвищення рівнів калію в крові. Нечасто спостерігалися транзиторні аномальні значення рівнів калію у пацієнтів, які отримували лікування дулоксетином, порівняно з плацебо.

#### **Термін придатності**

2 роки.

#### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка**

По 14 капсул у блістері. По 2 блістери в картонній упаковці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, № 299, 81100 м. Дюздже, Туреччина

**Джерело інструкції**

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