

Состав

действующее вещество: duloxetine;

1 капсула содержит дулоксетина гидрохлорида - 33,7 мг, что эквивалентно дулоксетина - 30 мг;

вспомогательные вещества: сахар сферический, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль 6000, тальк, сахароза, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат, триэтилцитрат;

капсула желатиновая твердая № 3 (для капсул 30 мг):

состав оболочки капсулы: титана диоксид (Е 171), индигодин синий (Е 132), желатин.

Лекарственная форма

Капсулы кишечнорастворимые жесткие.

Основные физико-химические свойства:

Капсулы 30 мг: твердая желатиновая капсула № 3, корпус синего цвета, крышечка белого цвета. Содержимое капсулы - пеллеты белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антидепрессанты. Код АТХ N06A X21.

Фармакодинамика

Дулоксетин - это комбинированный ингибитор обратного захвата серотонина и норадрепинефрина. Он незначительно ингибирует захват допамина, не имеет значительного родства с гистаминовыми и допаминовыми, холинергическими и адренергическими рецепторами. Механизм действия дулоксетина при лечении депрессии обусловлен ингибированием обратного захвата серотонина и норадрепинефрина и, как следствие, усилением серотонинергической и норадренергической нейротрансмиссии в центральной нервной системе. Дулоксетин также оказывает болеутоляющее действие, что, вероятно, является результатом замедления передачи болевых импульсов в центральной нервной системе.

Фармакокинетика

При пероральном приеме дулоксетин хорошо всасывается. Максимальная концентрация достигается через 6 часов после приема препарата. Прием пищи задерживает время абсорбции, время достижения максимальной концентрации увеличивается с 6 до 10 часов, при этом всасывание уменьшается (примерно на 11%).

Распределение. Дулоксетин эффективно связывается с белками плазмы (> 90%).

Метаболизм. Дулоксетин метаболизируется с участием изоферментов CYP2D6 и CYP1A2. Метаболиты, образующиеся фармакологически не активны.

Выведение. Период полувыведения дулоксетина составляет 12 часов. Средний клиренс дулоксетина в плазме - 101 л/час.

Почечная недостаточность. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые постоянно находятся на диализе, наблюдалось двойное увеличение концентрации дулоксетина и величин экспозиции (AUC) по сравнению со здоровыми субъектами. Итак, для пациентов с хронической почечной недостаточностью использовать более низкую начальную дозу.

Показания

Лечение большого депрессивного расстройства.

Лечение диабетического периферического нейропатической боли.

Лечение генерализованного тревожного расстройства.

Противопоказания

Противопоказанием для применения препарата является повышенная чувствительность к дулоксетину или к любым вспомогательным веществам препарата.

Дулоксетин нельзя назначать вместе с неселективными необратимыми ингибиторами МАО (МАО) или по крайней мере в течение 14 дней после прекращения лечения ингибиторами МАО. Учитывая период полураспада дулоксетина ингибиторы МАО нельзя назначать по крайней мере в течение 5 дней после прекращения лечения дулоксетином.

Дюлок нельзя назначать больным с нестабильной гипертензией, поскольку это может спровоцировать гипертонический криз.

Дюлок нельзя назначать больным с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина до 30 мл/мин).

Дюлок не следует назначать пациентам с заболеваниями печени - это может привести к печеночной недостаточности.

Дулоксетин не рекомендуется назначать детям в связи с недостаточностью данных относительно его безопасности и эффективности применения этой возрастной категории пациентов.

Дюлок не следует назначать в комбинации с флувоксамином, ципрофлоксацином или эноксацином (сильные ингибиторы CYP1A2) из-за повышения концентрации дулоксетина в плазме крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лекарства, которые метаболизируются с помощью CYP1A2. Во время клинического изучения в случае одновременного назначения теофиллина, субстрата CYP1A2, с дулоксетином (60 мг дважды в сутки ежедневно) их фармакокинетики не влияли значительно друг на друга.

Ингибиторы CYP1A2. Поскольку CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременное применение дулоксетина с ингибиторами CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина. Флувоксамин (100 мг 1 раз в сутки), что является сильным ингибитором CYP1A2, снижает клиренс дулоксетина в плазме примерно на 77%. В связи с этим Дюлок нельзя назначать вместе с ингибиторами CYP1A2.

Лекарства, которые метаболизируются с помощью CYP2D6. Дулоксетин - умеренный ингибитор CYP2D6. При назначении дулоксетина в дозе 60 мг два раза в сутки с разовой дозой дезипрамина, который является субстратом CYP2D6, AUC дезипрамина увеличивается в 3 раза. Совместное назначение дулоксетина (40 мг дважды в сутки) увеличивает стационарный AUC тольтероидина (2 мг дважды в сутки) на 71%, но не влияет на фармакокинетику 5-гидроксилметаболита. В связи с этим при назначении дулоксетина с ингибиторами CYP2D6, имеющих узкий терапевтический индекс, необходимо принимать определенные меры предосторожности.

Лекарства, действующие на центральную нервную систему. При назначении дулоксетина в комбинации с другими лекарствами и веществами, которые действуют на центральную нервную систему, особенно с подобным механизмом действия, включая алкоголь и седативные лекарственные средства, необходимо

принимать определенные меры предосторожности.

Ингибиторы МАО. Дулоксетин не следует назначать вместе с неселективными необратимыми ингибиторами МАО (МАО) из-за риска возникновения серотонинового синдрома. При приеме обратных селективных ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), например моклобемида, риск возникновения серотонинового синдрома меньше, однако применение такой комбинации не рекомендуется.

Серотониновый синдром. Нужно с осторожностью назначать Дюлок в комбинации с серотонинергическими и трициклическими антидепрессантами, препаратами травы зверобоя, трамадолом, пептидином, триптофаном.

Антикоагулянты и антитромботические средства. Дулоксетин с осторожностью назначают вместе с пероральными антикоагулянтами и антикоагулянтами средствами в связи с повышением риска возникновения кровотечения из фармакодинамическом взаимодействии.

Лекарственные средства, содержащие дулоксетин.

Необходимо избегать совместного применения с другими лекарственными средствами, содержащими дулоксетин.

Препараты, содержащие траву зверобоя.

При совместном применении с препаратом Дюлок часто возникают побочные реакции.

Особенности применения

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Пациентам с высоким риском суицида во время лечения необходимо находиться под строгим наблюдением, поскольку до наступления значительной ремиссии не исключена возможность попытки суицида.

Возможность применения дулоксетина гидрохлорида не изучалось у пациентов моложе 18 лет, и он не предназначен для использования в этой возрастной группе.

Эпилептические припадки и мании. Как и в случае применения других лекарств, действующих на центральную нервную систему, для пациентов с эпилептическими приступами, манией или биполярными расстройствами в анамнезе дулоксетин необходимо назначать с соблюдением мер предосторожности.

Мидриаз. Были сообщения о проявлении мидриаза в связи с приемом дулоксетина, поэтому назначать дулоксетин пациентам с повышенным внутриглазным давлением или при опасности острой узкоугольной глаукомы нужно с осторожностью.

Артериальное давление и сердцебиение. У некоторых пациентов прием дулоксетина приводит к повышению артериального давления. У пациентов с артериальной гипертензией и/или другими заболеваниями сердца рекомендуется мониторинг артериального давления. Пациентам с постоянно повышенным артериальным давлением нужно уменьшать дозы или постепенно отменить препарат. Лечение пациентов с нестабильной гипертензией не является целесообразным.

Геморрагии. Сообщалось о нескольких случаях геморрагии, в частности про пурпура, желудочно-кишечное кровотечение и кровоизлияние.

Гипонатриемия. Необходимо с осторожностью назначать больным с повышенным риском возникновения гипонатриемии: пожилым людям, лицам с недостаточностью АДГ, лицам с циррозом печени.

Синдром отмены. Симптомы синдрома отмены являются довольно частыми, особенно при резком прекращении лечения. Прекращение лечения должно осуществляться в течение не менее 2 недель с постепенным уменьшением дозы.

Акатизия/психомоторное беспокойство. Подобные проявления возникают в течение первых нескольких недель лечения.

Повышение уровня ферментов печени. Значительное повышение энзимов печени (в 10 раз больше нормы) или поражение печени с холестазом или значительное повышение энзимов вместе с поражением печени возникали редко. Чаще всего об этих явлениях сообщалось течение первых месяцев лечения. Повреждения печени чаще всего имеет гепатоцеллюлярный характер. Необходимо с осторожностью назначать дулоксетин пациентам, принимающим препараты, которые могут вызвать повреждение печени.

Наличие сахарозы. Нельзя назначать кишечные капсулы Дюлок пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции, недостаточностью сахараз-изомальтазы.

Суицид.

Большое депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство.

Депрессия связана с повышенным риском суицидального мышления, нанесение повреждений себе и суицида (явлений, связанных с суицидом). Риск существует до достижения значительной ремиссии. Состояние пациента необходимо строго контролировать до достижения значительного улучшения, поскольку ремиссия может не наступить в течение нескольких первых недель лечения или более. Из общего клинического опыта известно, что риск суицида повышается на начальных этапах лечения.

Другие психические состояния, при которых назначается Дюлок, также ассоциированные с повышенным риском возникновения суицидальных явлений. Кроме того, эти психические состояния могут быть коморбидные, если они сопровождают большое депрессивное расстройство. Таким образом, необходимо принимать меры предосторожности при лечении пациентов как с большим депрессивным расстройством, так и с другими психическими состояниями. У пациентов, имеющих в анамнезе суицидальные явления или значительный уровень суицидального мышления, риск возникновения суицидального поведения больше, поэтому необходимо осуществлять более тщательный контроль во время лечения. Сообщалось о случаях суицидального мышления и суицидального поведения во время терапии дулоксетином или сразу после ее прекращения. Во время терапии, особенно на ранних этапах, необходимо тщательно наблюдать за пациентами, прежде всего по тем, которые находятся в группе риска, а также осуществлять соответствующее изменение дозировки.

Диабетический периферическое нейропатический боль.

Сообщалось о единичных случаях суицидального мышления и суицидального поведения во время терапии дулоксетином или сразу после ее окончания, как и при приеме других лекарственных средств с подобным фармакологическим действием (антидепрессанты). Врачи должны информировать пациентов о необходимости сообщать о любых чувство беспокойства.

Люди пожилого возраста.

Данные по применению препарата Дюлок в дозировке 120 мг людям пожилого возраста с большим депрессивным расстройством и генерализованным тревожным расстройством ограничены.

Серьезные кожные реакции.

В постмаркетинговых исследованиях очень редко сообщалось о следующих реакции со стороны кожи: ангионевротический отек, контузия, кровоизлияние, синдром Стивенса-Джонсона, ушибы, крапивница.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Во время лечения пациентам следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Применение в период беременности или кормления грудью

Адекватные и контролируемые исследования действия препарата на беременных женщин не проводились, поэтому применение препарата в период беременности не рекомендуется. Как и при приеме других серотонинергических лекарственных средств, у младенцев могут наблюдаться симптомы синдрома отмены, если иметь применяла дулоксетин перед родами. Симптомы синдрома отмены включают ортостатической гипотензии, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, затруднение глотания, сосания, дыхательные расстройства, эпилептические припадки. В большинстве случаев эти симптомы наблюдались сразу после рождения или в течение нескольких первых дней жизни. Необходимо рекомендовать женщинам сообщать врачу о том, что они забеременели или собираются забеременеть во время приема дулоксетина.

Применение препарата во время беременности рекомендуется только при условии, если ожидаемый эффект превосходит риск.

Дулоксетин слабо выводится в грудное молоко. Приблизительная доза которую получает ребенок (из расчета мг на кг массы тела), составляет 0,14% от материнской дозы. Безопасность применения дулоксетина детям неизвестна, поэтому кормление грудью во время приема дулоксетина не рекомендуется.

Способ применения и дозы

При большом депрессивном расстройстве. Дулоксетин назначают в дозе 60 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Некоторым пациентам можно рекомендовать суточную дозу выше 60 мг - до максимальной дозы 120 мг в сутки, разделенной на 2 приема. Возможность назначения доз более 120 мг систематически не оценивалась.

При диабетическом периферической нейропатической боли. Рекомендованная начальная доза составляет 60 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Некоторым пациентам можно назначать суточную дозу выше 60 мг - до максимальной дозы 120 мг в сутки, разделенной на 2 приема.

Терапевтический эффект лечения проявляется в течение 2 месяцев.

При генерализованном тревожном расстройстве. Рекомендованная начальная доза составляет 30 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. В случае недостаточного эффекта лечения дозу нужно увеличить до 60 мг в сутки. В условиях недостаточного эффекта лечения в дозе 60 мг можно рассматривать повышение дозы до 90 или 120 мг в сутки.

Терапевтический эффект лечения проявляется в течение 2-4 недель.

Пациенты с почечной недостаточностью. Коррекция дозы для пациентов со слабой и умеренной стадиями почечной недостаточности не требуется. Для лечения пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии (клиренс креатинина <30 мл/мин) Дюлок не применяется.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Дюлок нельзя назначать пациентам с заболеваниями печени.

Возраст. Никаких изменений дозы препарата при назначении пациентам пожилого возраста не требуется.

Дети

Клинические исследования по применению дулоксетина детям не проводились, поэтому препарат не применяют в педиатрической практике.

Передозировка

Клинические данные относительно передозировки дулоксетина ограничены. Есть сообщения о случаях приема больших доз дулоксетина (до 1400 мг), отдельно или в комбинации с другими лекарствами, которые не имели летальных исходов. Симптомы передозировки (преимущественно при комбинации с другими лекарствами) включали сонливость, кому, серотониновый синдром, эпилептические припадки, рвота и тахикардию.

Лечение при передозировке. Специфические антидоты неизвестны, при появлении серотонинового синдрома необходимо специфическое лечение (ципрогептадин и/или контроль температуры). Проходимость дыхательных путей необходимо проверить. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и контроль основных показателей жизнедеятельности вместе с соответствующими симптоматическими и поддерживающими мерами. Промывание желудка может быть целесообразным, если оно проводится сразу после приема препарата или пациентам с имеющимися симптомами

передозировки. Активированный уголь уменьшает абсорбцию препарата. Дулоксетин имеет большой объем распределения в организме, в связи с чем форсированный диурез, гемоперфузия и обменная перфузия вряд ли будут полезны.

Побочные реакции

Сообщалось про головокружение, тошноту и головную боль (> 5%) как о неблагоприятных симптомах при прекращении приема дулоксетина. При прекращении приема препарата также наблюдались нарушения чувствительности, нарушение сна, возбуждение или тревожность, тремор, раздражительность, диарея и гипергидроз. В таблице приведены побочные реакции при приеме дулоксетина согласно данным, полученных из спонтанных отчетов и в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований.

Оценка частоты: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $<10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ и $<1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ и $<0,1\%$), очень редко ($<0,01\%$).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии				
		Ларингит		
Эндокринные расстройства				
			Гипотиреоз	
Иммунные расстройства				
			Анафилактические реакции, гиперчувствительность	
Метаболические расстройства				
	Снижение аппетита	Гипергликемия	Дегидратация, гипонатриемия, недостаточность АДГ (6)	
Психические расстройства				

	Бессонница, возбуждение, снижение либидо, тревожность, аномальные видения и аномальный оргазм	Расстройства сна, бруксизм, дезориентация, апатия, суицидальные мышления (5,7)	Мания, галлюцинации, агрессия и злобность ⁴ , суицидальное поведение (5,7)	
Расстройства нервной системы				
Головная боль (14,3%), сонливость (10,7%), головокружение (10,2%)	Тремор, парестезии	Миоклония, акатизия (7), нервозность, расстройства внимания, летаргия, дискинезия, нарушения вкуса, синдром беспокойных ног, плохой сон	Серотониновый синдром ⁶ , судороги (1), психомоторное беспокойство (6), экстрапирамидные расстройства (6)	
Нарушение зрения				
	Расплывчатое изображение	Мидриаз, нарушения зрения, сухость глаз	Глаукома	
Нарушение слуха				
	Звон в ушах (1)	Головокружение, боль в ушах		
Сердечные расстройства				
	Сердцебиение	Тахикардия, суправентры- кулярный аритмия, фибрилляция, чаще предсердная		
Сосудистые расстройства				

	Припливы	Артериальная гипертензия (3,7), повышение артериального давления (3), ортостатическая гипотензия (2), потеря сознания (2), ощущение холода в конечностях	Гипертонический криз (3,6)	
--	----------	--	----------------------------	--

Расстройства дыхательной системы

	Зевота, орофарингеальный боль	Ощущение сжатия в горле, носовое кровотечение		
--	-------------------------------	---	--	--

Желудочно-кишечные расстройства

Тошнота (24,3%), сухость во рту (12,8%)	Запор, диарея, рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе	Желудочно-кишечные кровотечения (7), гастроэнтерит, отрыжка, гастрит	Стоматит, неприятный запах изо рта, наличие крови в кале	
---	---	--	--	--

Гепатобилиарной системы

		Повышенный уровень печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, основная фосфатаза), гепатит (3), острое поражение печени	Желтуха (6), печеночная недостаточность (6)	
--	--	--	---	--

Со стороны кожи и производных кожи

	Повышенное потоотделение, сыпь	Ночное потение, контактный дерматит, крапивница, холодный пот, фотосенсибилизация, повышенная склонность к образованию синяков	Ангioneвротический отек (6), синдром Стивенса-Джонсона (6)	
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани				
	Костно мышечная боль, мышечный спазм	Подергивание мышц, ощущение скованности мышц	Тризм	
Со стороны почек и мочевого пузыря				
	Дизурия	Задержка мочи, затрудненное начало мочеиспускания, никтурия, полиурия, снижение тока мочи	Аномальный запах мочи	
Нарушение репродуктивной системы				
	Эректильная дисфункция, нарушение или задержка эякуляции	Менструальные расстройства, половые расстройства, гинекологические кровотечения	Симптомы менопаузы, галакторея, гиперпролактинемия	
Общие расстройства				
	Утомляемость	Боль в груди (7); падение (8); плохое самочувствие, ощущение холода, ощущение «ползания мурашек», жажда, недомогание, ощущение жара, нарушение походки		

Проведенные исследования

	Снижение массы тела	Увеличение массы тела, повышение уровня КФК	Повышение уровня холестерина в крови	
--	---------------------	---	--------------------------------------	--

1. Случаи судорог и звон в ушах наблюдались после прерывания лечения.
2. Случаи ортостатической гипотензии и потери сознания наблюдались преимущественно в начале лечения.
3. Пациентам, у которых наблюдается постоянное повышение артериального давления при приеме дулоксетина необходимо уменьшать дозу или постепенно прекращать терапию препаратом.
4. О случаях агрессии и злости сообщалось в начале лечения и после прерывания лечения.
5. О случаях суицидального мышления и суицидального поведения сообщалось в начале лечения и сразу после прерывания лечения.
6. Установленная частота побочных реакций со постмаркетинговых исследований, не наблюдалось в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.
7. Статистически значимо не отличаются от плацебо.
8. Случаи падений были более частыми у людей пожилого возраста (≥ 65 лет).

Прекращение терапии (особенно резкое прерывание) часто сопровождается синдромом отмены. Наиболее частыми побочными реакциями в таком случае: головокружение, сонливость, нарушение чувствительности (включая парестезии), нарушения сна (включая бессонницу и сильные бред), слабость, беспокойство или агрессивность, тошнота и/или рвота, тремор, головная боль, раздражительность, диарея, гипергидроз и вертиго. Рекомендуются постепенное прекращение терапии.

Почечная недостаточность.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), находящихся на гемодиализе, наблюдается повышение уровня дулоксетина в плазме крови.

Гепатит/повышение уровня печеночных ферментов.

Сообщалось о случаях повреждения печени, включали значительное повышение уровня печеночных ферментов (увеличение в 10 раз выше нормы), гепатит и желтуху. Большинство этих явлений случались в течение первого месяца лечения. Наиболее частый вариант печеночного повреждения - гепатоцеллюлярный. Дулоксетин необходимо с осторожностью назначать

пациентам, которые принимают лекарства, которые могут вызвать повреждение печени.

Сообщалось о незначительном повышении уровня калия в крови. Нечасто наблюдались преходящие аномальные значения уровня калия у пациентов, получавших лечение дулоксетином, по сравнению с плацебо.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул в блистерах. По 3 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).