

## **Состав**

действующее вещество: duloxetine;

1 капсула содержит гидрохлорид дулоксетина эквивалентного дулоксетина 30 мг или 60 мг;

другие составляющие: сахар сферический, гипромеллоза 603, сахароза, тальк, триэтилцитрат, гипромеллоза ацетат сукцинат (AS-LF), раствор аммония гидроксида 25 %, Opadry White 02A28361: гипромеллоза, титана диоксид (E171 тальк)

состав желатиновой капсулы №3 для 30 мг: титана диоксид (E 171), индигокармин (E 132), желатин;

состав желатиновой капсулы №1 для 60 мг: титана диоксид (E 171), индигокармин (E 132), железа оксид желтый (E 172), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы кишечнорастворимые.

Основные физико-химические свойства:

30 мг: жесткие желатиновые капсулы с непрозрачным корпусом белого цвета и непрозрачной крышечкой темно-синего цвета, содержащие пеллеты белого или почти белого цвета;

60 мг: жесткие желатиновые капсулы с непрозрачным корпусом зеленого цвета и непрозрачной крышечкой темно-синего цвета, содержащие пеллеты белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антидепрессанты. Код АТХ N06A X21.

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика.**

Дулоксетин – это ингибитор обратного захвата серотонина и норепинефрина. 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 норепинефрина 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 ч после приема препарата. Прием пищи задерживает время абсорбции, время достижения максимальной концентрации увеличивается с 6 до 10 часов, при этом всасывание уменьшается (приблизительно на 11%).

*Деление.* Дулоксетин эффективно связывается с белками сыворотки крови (>90%).

*Метаболизм.* Дулоксетин метаболизируется с участием изоферментов CYP2D6 и CYP1A2. Образующиеся метаболиты фармакологически не активны.

*Вывод.* Период полувыведения дулоксетина составляет 12 часов. Средний клиренс дулоксетина в плазме крови составляет 101 л/ч.

*Почечная недостаточность.* У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, постоянно находящихся на диализе, наблюдалось двойное увеличение концентрации дулоксетина и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) по сравнению со здоровыми добровольцами. Следовательно, пациентам с ХПН необходимо применять более низкую начальную дозу.

### **Показания**

- Лечение большого депрессивного расстройства.
- Лечение диабетической периферической нейропатической боли.
- Лечение генерализованного тревожного расстройства.

### **Противопоказание**

- Повышенная чувствительность к дулоксетину или любым вспомогательным веществам препарата.
- Одновременное применение с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) или в течение по меньшей мере 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.

- Одновременное применение с флувоксамином, ципрофлоксацином или эноксацином (сильные ингибиторы CYP1A2) из-за повышения концентрации дулоксетина в плазме крови.
- Нестабильная артериальная гипертензия, которая может спровоцировать гипертонический криз.
- Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Заболевания печени, что может вызвать печеночную недостаточность.
- Детский возраст.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**

Препараты метаболизируются с помощью CYP1A2. При клиническом изучении одновременного применения теофиллина, субстрата CYP1A2, с дулоксетином (60 мг 2 раза в сутки в день) значительного влияния на фармакокинетику этих препаратов не наблюдалось.

*Ингибиторы CYP1A2.* Поскольку CYP1A2 участвует в обмене веществ дулоксетина, совместное применение дулоксетина с сильнодействующими ингибиторами CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина. Флувоксамин (100 мг 1 раз в сутки), являющийся мощным ингибитором CYP1A2, снижает клиренс дулоксетина в плазме крови примерно до 77%. В связи с этим Дуоксет нельзя назначать вместе с ингибиторами CYP1A2.

Препараты метаболизируются с помощью CYP2D6. Дулоксетин – умеренный ингибитор CYP2D6. При назначении дулоксетина в дозе 60 мг 2 раза в сутки с разовой дозой дезипрамина, являющегося субстратом CYP2D6, AUC дезипрамина увеличивается в 3 раза. Совместное назначение дулоксетина (40 мг 2 раза в сутки) увеличивает стационарный AUC толтеродина (2 мг 2 раза в сутки) на 71%, но не влияет на фармакокинетику 5-гидроксильного метаболита. В связи с этим при назначении дулоксетина с ингибиторами CYP2D6, имеющими узкий терапевтический индекс, необходимо соблюдать определенные меры предосторожности.

*Препараты, действующие на ЦНС.* При приеме дулоксетина в комбинации с другими препаратами, действующими на ЦНС, особенно с подобным механизмом действия, включая алкоголь и седативные лекарственные средства, необходимо соблюдать определенные меры предосторожности.

*Ингибиторы MAO.* Дулоксетин не следует назначать вместе с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (MAO) из-за риска

возникновения серотонинового синдрома.

*Пероральные контрацептивы и другие стероидные агенты.* Результаты исследований *in vitro* показывают, что дулоксетин не стимулирует каталитическую активность CYP3A. Специфические исследования взаимодействия препарата *in vivo* не проводились.

*Антациды и антагонисты H<sub>2</sub>.* Одновременное применение дулоксетина с антацидами, содержащими алюминий и магний или дулоксетина с фамотидином, не влияло на скорость или степень поглощения дулоксетина после введения пероральной дозы 40 мг.

*Индукторы CYP1A2.* Популяционный фармакокинетический анализ показал, что курильщики имеют почти на 50% низшую концентрацию дулоксетина в плазме крови по сравнению с некурящими.

*Серотониновый синдром.* Следует с осторожностью назначать Дюксет в комбинации с серотонинергическими и трициклическими антидепрессантами, такими как кломипрамин или амитриптилин, вместе с моклобемидом или линезолидом, препаратами травы зверобоя или триптанами, трамадолом, пептидином, триптодином.

*Антикоагулянты и антитромботические средства.* Дулоксетин с осторожностью назначать вместе с пероральными антикоагулянтами и антитромботическими средствами в связи с потенциальным повышением риска кровотечения вследствие фармакодинамического взаимодействия. Кроме того, было зафиксировано увеличение показателей международного нормализованного отношения (МНО), когда пациентам, получавшим варфарин, вводили дулоксетин.

Однако одновременное применение дулоксетина и варфарина в стационарных условиях у здоровых добровольцев в рамках исследования клинической фармакологии не привело к клинически значимому изменению в МНО с начального уровня или в фармакокинетике R- или S-варфарина.

Лекарственные средства, содержащие дулоксетин.

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

Препараты, содержащие траву зверобоя.

При совместном применении с Дюксет часто возникают побочные реакции.

## Особенности по применению

### *Предупреждение*

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

*Эпилептические припадки и мании.* Как и в случае применения других лекарственных средств, действующих на ЦНС, для пациентов с эпилептическими приступами, манией или биполярными расстройствами в анамнезе дулоксетин необходимо назначать с соблюдением мер предосторожности.

*Мидриаза.* Были сообщения о проявлении мидриаза в связи с приемом дулоксетина, поэтому назначение дулоксетина пациентам с повышенным внутриглазным давлением или с риском острой узкоугольной глаукомы следует проводить с осторожностью.

*Артериальное давление и сердцебиение.* У некоторых пациентов прием дулоксетина приводит к повышению АД и клинически значимой артериальной гипертензии. У пациентов с артериальной гипертензией и/или другими заболеваниями сердца рекомендуется мониторинг АД. Это может быть связано с норадренергическим эффектом дулоксетина. Сообщалось о случаях гипертонического криза с дулоксетином, особенно у пациентов с гипертонической болезнью. Поэтому у пациентов с известной артериальной гипертензией и/или другими заболеваниями сердца рекомендуется проводить мониторинг АД, особенно в течение первого месяца лечения. Лекарственное средство Дюксет следует с осторожностью применять пациентам, чье состояние может быть поставлено под угрозу из-за увеличения пульса или повышения АД. Также следует с осторожностью применять дулоксетин с лекарственными средствами, которые могут усугубить его метаболизм (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Для пациентов, у которых наблюдается стойкое повышение АД при приеме Дюксета, следует решить вопрос об уменьшении дозы или постепенном прекращении применения препарата (см. раздел «Побочные реакции»). Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией не следует применять лекарственное средство Дюксет (см. раздел «Противопоказания»).

*Почечная недостаточность.* Повышенная концентрация дулоксетина в плазме крови наблюдается у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек при гемодиализе (клиренс креатинина <30 мл/мин). Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек см. См. раздел «Противопоказания». Информацию

о пациентах с легкой или средней дисфункцией почек. в разделе «Способ применения и дозы».

*Геморрагии.* Сообщали о расстройствах кровотечения, таких как кровоподтеки, в частности пурпура, желудочно-кишечные кровотечения, с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИЗЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИЗЗСЛ), включая. Пациентам, принимающим антикоагулянты и/или лекарственные средства, которые могут влиять на функцию тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или ацетилсалициловая кислота), и пациентам с известной предрасположенностью к кровотечению рекомендуется осторожность.

*Синдром серотонина.* Как и в случае с другими серотонинергическими агентами, при лечении дулоксетином серотониновый синдром может стать потенциально опасным для жизни, особенно при одновременном применении других серотонинергических средств (включая СИЗОС, СИЗОСН, трициклические антидепрессанты или триптаны), агенты, которые ухудшают метаболизм. МАО или с антипсихотическими средствами или другими антагонистами допамина, которые могут влиять на серотонинергические системы нейромедиаторов (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменение психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кома), вегетативную нестабильность (например, тахикардия, лабильное артериальное давление, гипертермия), нервно-мышечные аберрации (например, гиперрефлексия, некогерентность). -кишечного тракта (например, тошнота, рвота, диарея)

Если одновременное лечение дулоксетином и другими серотонинергическими средствами, которые могут влиять на серотонинергические и/или дофаминергические нейромедиаторные системы, клинически обоснованным, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно при иницировании лечения и увеличении дозы.

*Гипонатриемия.* При применении дулоксетина отмечены случаи гипонатриемии, включая случаи с уровнем натрия в сыворотке крови ниже 110 ммоль/л. Гипонатриемия может быть вызвана синдромом неподходящей секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Большинство случаев гипонатриемии было зафиксировано у пожилых людей, особенно в сочетании с условиями, приводящими к изменению баланса жидкости. Необходимо с осторожностью назначать препарат пациентам с повышенным риском развития гипонатриемии (например, пожилым пациентам), пациентам с циррозом печени,

дегидратированным пациентам и пациентам, получающим диуретики. Препараты, содержащие траву зверобоя. Побочные реакции могут быть более распространены при одновременном применении лекарственного средства Дюксет и препаратов, содержащих траву зверобоя (*Hypericum perforatum*).

*Синдром отмены.* Симптомы синдрома отмены возникают часто, особенно при внезапном прекращении лечения. Риск возникновения симптомов отмены при применении СИЗОС и СИЗОС зависит от нескольких факторов, включая продолжительность и дозу терапии и скорость уменьшения дозы. Чаще описанные реакции приведены в разделе «Побочные реакции». Обычно эти симптомы легкие или умеренные, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми, обычно встречаются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. Очень редко такие симптомы наблюдались у пациентов, случайно пропустивших дозу. Эти симптомы самостоятельно уменьшаются и обычно исчезают в течение 2 недель, хотя у некоторых лиц они могут быть длительными (2-3 месяца или больше). Поэтому рекомендуется постепенно уменьшать дозу дулоксетина при прекращении лечения в течение не менее 2 недель в соответствии с потребностями пациента (см. способ применения и дозы).

*Акатизия/психомоторное беспокойство.* Проявления акатизии (характеризуется субъективно неприятным или тревожным беспокойством и потребностью двигаться, часто сопровождаясь невозможностью сидеть или стоять на месте) возникают в течение первых нескольких недель лечения. Для пациентов, у которых развиваются эти симптомы, увеличение дозы может оказаться вредным.

*Повышение уровней энзимов 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 об этих явлениях сообщали в течение первых месяцев лечения. Повреждение печени чаще всего носит гепатоцеллюлярный характер. Необходимо с осторожностью назначать дулоксетин пациентам, принимающим препараты, которые могут вызвать повреждение печени.

*Половая дисфункция.* СИОЗС/СИЗОС могут вызывать симптомы половой дисфункции (см. раздел «Побочные реакции»). Сообщалось о длительной половой дисфункции, когда симптомы продолжались, несмотря на прекращение приема СИОЗС/СИОЗСН.

*Наличие сахарозы.* Нельзя назначать кишечнорастворимые капсулы Дюксет пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции, недостаточностью сахаразы-изомальтазы.

## *Суицид.*

Большое депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство.

Депрессия, связанная с повышенным риском суицидального мышления, причинение повреждений себе и суициду (явления, связанные с суицидом). Риск существует до достижения значительной ремиссии. 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.

Психические состояния, при которых назначают Дюксет, также могут быть ассоциированы с повышенным риском суицидальных явлений. Кроме того, эти психические состояния могут быть коморбидными, если они сопровождают большое депрессивное расстройство. Таким образом, необходимо соблюдать одинаковые 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 необходим более тщательный контроль во время лечения. Сообщалось о случаях суицидального мышления и суицидального поведения во время терапии дулоксетином или сразу после прекращения. В течение терапии, особенно на ранних этапах, необходим тщательный контроль за пациентами, особенно находящимися в группе риска, а также соответствующее изменение дозировки.

Пациенты и лица, которые за ними ухаживают, должны быть проинформированы о необходимости контролировать какое-либо клиническое ухудшение, суицидальное поведение или мысли и необычные изменения в поведении и немедленно обратиться к врачу при их возникновении.

## *Диабетическая периферическая нейропатическая боль.*

Сообщалось об 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 ощущениях беспокойства.

## *Пациенты пожилого возраста.*



Данные о применении препарата Дюксет в дозе 120 мг пациентам пожилого возраста с большим депрессивным расстройством и генерализованным тревожным расстройством ограничены.

*Серьезные реакции со стороны кожи.*

Очень редко сообщали о таких реакциях со стороны кожи как ангионевротический отек, кровоизлияния, синдром Стивенса-Джонсона, ушибы, крапивница.

Лекарственные средства, содержащие дулоксетин. Дулоксетин под разными торговыми марками применяют по нескольким показаниям (диабетическая нейропатическая боль, головное депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство и стрессовое недержание мочи). Следует избегать применения нескольких из этих лекарственных средств одновременно.

*Сахароза.*

Если у вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство. Применение в период беременности или кормления грудью.

*Фертильность*

В исследованиях на животных дулоксетин не повлиял на мужскую фертильность, а эффекты у женщин проявились только в дозах, вызвавших материнскую токсичность.

*Беременность*

Адекватных и контролируемых исследований действия препарата на беременных женщин не проводили, поэтому применение препарата в период беременности не рекомендуется. Нет достаточных данных по применению дулоксетина беременным женщинам. Исследования на животных показали, что репродуктивная токсичность при системном воздействии (AUC) дулоксетина ниже, чем максимальное клиническое воздействие. Потенциальный риск для человека неизвестен. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что применение СИОС в период беременности, особенно на поздних сроках беременности, может увеличить риск стойкой легочной гипертензии у новорожденных (PPHN). Хотя связь PPHN с лечением СИОС не исследовали, этот потенциальный риск не может быть исключен с применением дулоксетина с учетом соответствующего механизма действия (торможение повторного приема серотонина). Как и при приеме других серотонинергических лекарственных средств, у новорожденных могут наблюдаться симптомы синдрома отмены, если

женщина применяла дулоксетин перед родами. Симптомы синдрома отмены включают ортостатическую гипотензию, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, затруднение глотания, сосание, дыхательные расстройства, эпилептические приступы. 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 в период беременности рекомендуется только при условии, что ожидаемая польза для беременной превосходит потенциальный риск для плода.

#### *Период кормления грудью*

Дулоксетин слабо экскретируется в грудное молоко. Приблизительная доза, которую получает ребенок (из расчета 1 мг на 1 кг массы тела), составляет 0,14% от материнской дозы. Безопасность применения дулоксетина детям неизвестна, поэтому кормление грудью при приеме дулоксетина не рекомендуется.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследование влияния дулоксетина на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами не проводилось. Лекарственное средство может оказывать седативный эффект и головокружение. Во время лечения пациентам следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Способ применения и дозирование**

Большое депрессивное расстройство. Начальная и рекомендованная поддерживающая доза составляет 60 мг 1 раз в сутки, применять независимо от еды. Дозировка более 60 мг 1 раз в сутки до максимальной дозы 120 мг в сутки была оценена с точки зрения безопасности. Однако нет клинических данных о том, что для пациентов, не реагирующих на исходную рекомендуемую дозу, будет эффективным увеличение дозы.

Терапевтическая реакция обычно наблюдается через 2-4 недели лечения.

После стойкого антидепрессивного эффекта рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев во избежание рецидива. У пациентов, реагирующих на дулоксетин, и при анамнезе повторных эпизодов большой

депрессии следует рассмотреть дальнейшее длительное лечение в дозе 60-120 мг/сут.

Диабетическая периферическая нейропатическая боль. Рекомендуемая начальная доза составляет 60 мг 1 раз в сутки, независимо от еды. Некоторым пациентам можно назначать суточную дозу выше 60 мг до максимальной дозы 120 мг/сут, распределенной на 2 приема.

Терапевтический эффект лечения проявляется в течение 2 месяцев. У пациентов с неадекватной исходной реакцией дополнительная реакция после этого периода вряд ли возможна. Необходимо регулярно оценивать терапевтическую пользу (по крайней мере, каждые 3 месяца).

Генерализованное тревожное расстройство. Рекомендуемая начальная дозировка составляет 30 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Пациентам с недостаточным эффектом лечения дозу следует увеличить до 60 мг/сут. В случае недостаточного эффекта лечения дозой 60 мг можно рассматривать повышение дозы до 90 или 120 мг/сут. Терапевтический эффект лечения проявляется в течение 2-4 нед. После закрепления ответа рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев во избежание рецидива.

Пациенты с почечной недостаточностью. Коррекция дозы для пациентов со слабой и умеренной почечной недостаточностью не требуется. Применение препарата Дюксет пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин) противопоказано.

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

Пациенты пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста не рекомендуется регулировать дозы на основе возраста. Как и при применении любых лекарственных средств, следует быть осторожными при лечении пожилых людей, особенно при применении лекарственного средства Дюксет в дозе 120 мг в сутки при большом депрессивном расстройстве или генерализованном тревожном расстройстве.

Прекращение лечения. Следует избегать внезапного прекращения лечения. Дозу следует постепенно уменьшать в течение периода, по меньшей мере, от одной до двух недель, чтобы уменьшить риск реакций отмены. Если невыносимые симптомы возникают после уменьшения дозы или после прекращения лечения, можно восстановить применение препарата в ранее установленной дозе. Впоследствии врач может продолжать уменьшать дозу, но

постепенно.

Дети.

Безопасность и эффективность применения дулоксетина детям не изучалась, поэтому препарат противопоказан этой возрастной категории пациентов.

## **Передозировка**

Клинические данные по передозировке дулоксетина ограничены. Сообщалось о случаях передозировки при применении дулоксетина в дозе 5400 мг в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами.

Зафиксированы летальные случаи, прежде всего при смешанной передозировке, а также при применении дулоксетина в дозе около 1000 мг.

Симптомы. Симптомы передозировки (преимущественно при комбинации с другими лекарственными средствами) включали сонливость, ком, серотониновый синдром, эпилептические приступы, рвоту и тахикардию.

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

Активированный уголь уменьшает абсорбцию препарата. Дулоксетин обладает большим объемом распределения в организме, в связи с чем форсированный диурез, гемоперфузия и обменная перфузия вряд ли будут полезны.

## **Побочные эффекты**

Сообщалось о головокружении, тошноте и головной боли (>5%) как о неблагоприятных симптомах при прекращении приема дулоксетина. При прекращении приема лекарственного средства также наблюдались нарушения чувствительности, нарушения сна, возбуждение или тревожность, тремор, раздражительность, диарея и гипергидроз. В таблице приведены побочные реакции при приеме дулоксетина в соответствии с данными, полученными из спонтанных отчетов и в процессе 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 ( $< 0,01\%$ ).

Инфекции и инвазии: ларингит.

Со стороны эндокринной системы гипотиреоз.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, гиперчувствительность.

Со стороны метаболизма: снижение аппетита, гипергликемия, дегидратация, гипонатриемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона<sup>6</sup>.

Со стороны психики: бессонница, жажда, снижение либидо, тревожность, аномальные видения и аномальный оргазм, расстройства сна, бруксизм, дезориентация, апатия, суицидальное мышление<sup>5,7</sup>, мания, галлюцинации, агрессия и злобность<sup>4</sup>, суицидальное поведение<sup>5</sup>

Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, головокружение, тремор, парестезия, миоклония, акатизия<sup>7</sup>, нервозность, расстройства внимания, летаргия, дискинезия, нарушение вкуса, синдром беспокойных ног, плохой сон, серотониновый синдром<sup>6</sup>, судороги<sup>1</sup>, психомоторное заеупорное.

Из дока органов зрения: расплывчатое изображение, мидриаз, расстройства зрения, сухость глаз, глаукома.

Со стороны органов слуха: звон в ушах<sup>1</sup>, вертиго, боль в ушах. Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение; тахикардия; приливы; суправентрикулярная аритмия; фибрилляция, чаще всего предсердная; артериальная гипертензия<sup>3,7</sup>; повышение АД<sup>3</sup>; ортостатическая гипотензия<sup>2</sup>; потеря сознания<sup>2</sup>; ощущение холода в конечностях; гипертонический криз<sup>3,6</sup>. Со стороны дыхательной системы: зевота, орофарингеальная боль, ощущение сжатия в горле, носовое кровотечение, интерстициальные заболевания легких<sup>10</sup>, эозинофильная пневмония<sup>6</sup>.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, боль в животе, запор, диарея, желудочно-кишечные кровотечения<sup>7</sup>, гастроэнтерит, отрыжка, гастрит, стоматит, неприятный запах изо рта, наличие крови в стуле, сухость во рту, дис микроскопический колит <sup>9</sup>.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышенный уровень печеночных энзимов (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза), гепатит<sup>3</sup>, острое поражение печени, желтуха<sup>6</sup>, печеночная недостаточность<sup>6</sup>.

Со стороны кожи: повышенное потоотделение, сыпь, ночное потение, контактный дерматит, крапивница, холодный пот, фотосенсибилизация, повышенная склонность к образованию синяков, ангионевротический отек<sup>6</sup>, синдром Стивенса-Джонсона<sup>6</sup>, кожный васкулит.

Со стороны костно-мышечной системы: костно-мышечная боль, мышечный спазм, подергивание мышц, ощущение скованности мышц, тризм.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, задержка мочи, затрудненное начало мочеиспускания, никтурия, полиурия, понижение тока мочи, аномальный запах мочи. Со стороны репродуктивной системы: эректильная дисфункция, нарушение или задержка эякуляции, менструальные расстройства, половые расстройства, гинекологические кровотечения, симптомы менопаузы, галакторея, гиперпролактинемия, послеродовое кровотечение, боль в яичках.

Общие расстройства: утомляемость, боль в груди<sup>7</sup>, падение<sup>8</sup>, плохое самочувствие, чувство холода, чувство ползания «муравьев», жажда, недомогание, чувство жара, нарушение походки.

Лабораторные исследования: понижение массы тела, увеличение массы тела, повышение уровня креатининфосфокиназы, повышение уровня холестерина в крови, повышение уровня калия 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 АД при приеме дулоксетина, необходимо уменьшать дозу или постепенно прекращать терапию препаратом.

4 О случаях агрессии и злобы сообщали 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 Установлена частота побочных реакций по постмаркетинговым исследованиям.

7 Статистически значимо не отличаются от плацебо.

8 Случаи падения были более частыми у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет).

9 Ориентировочная частота основана на данных всех клинических испытаний.

10 Ориентировочная частота основана на данных плацебо-контролируемых клинических испытаний.

Прекращение терапии (особенно резкое прерывание) часто сопровождается синдромом отмены. Наиболее частыми побочными реакциями являются: головокружение, сонливость, нарушение чувствительности (включая парестезию), нарушение сна (включая бессонницу и сильные бред), слабость, беспокойство или агрессивность, тошнота и/или рвота, тремор, головная боль, раздражительность гипергидроз и головокружение. Рекомендуется постепенное прекращение терапии. Обычно для СИЗОС и СИЗОС эти события являются легкими или средними и самоконтрольными, однако у некоторых пациентов они могут быть серьезными и/или длительными. Поэтому рекомендуется постепенное прекращение терапии за счет сокращения дозы, если лечение дулоксетином больше не требуется (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

В 12-недельной острой фазе исследований дулоксетина у пациентов с диабетической нейропатической болью наблюдалось небольшое, но статистически значимое повышение уровня глюкозы в крови натошак у пациентов с применением дулоксетина. HbA1c был стабильным как у пациентов, принимавших как дулоксетин, так и плацебо. В фазе продолжения этих исследований, длившейся до 52 недель, наблюдалось увеличение уровня HbA1c

как в группе дулоксетина, так и в группе обычного ухода, однако среднее увеличение в группе лечения дулоксетином составило 0,3%. Также наблюдалось незначительное увеличение уровня глюкозы в крови натощак и общего холестерина у пациентов, применявших дулоксетин, в то время как в этих лабораторных исследованиях наблюдалось незначительное уменьшение количества групп риска.

Интервал QT с коррекцией сердечного ритма у пациентов, принимавших дулоксетин, не отличался от пациентов, принимавших плацебо. Никаких клинически значимых различий в измерениях QT, PR, QRS или QTcB между пациентами, принимавшими дулоксетин и плацебо, не наблюдалось.

Почечная недостаточность.

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

Гепатит/повышение уровня печеночных ферментов.

Сообщалось о случаях повреждения печени, включавших значительное повышение уровня печеночных ферментов (увеличение до 10 раз сверх нормы), гепатит и желтуху. Большинство этих явлений наблюдалось в течение первого месяца лечения. Чаще всего печеночное повреждение носит гепатоцеллюлярный характер. Дулоксетин необходимо с осторожностью назначать пациентам, принимающим лекарственные средства, которые могут вызвать повреждение печени.

Сообщалось о незначительном повышении уровней калия в крови. Нечасто наблюдались транзиторные аномальные уровни калия у пациентов, получавших лечение дулоксетином по сравнению с плацебо.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства являются важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

## **Срок годности**

3 года.

## **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 14 капсул в блистере; по 2 блистера в картонной упаковке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

НОБЕЛ ИЛАЧ САНАИ ВЕ ТИДЖАРЕТ А.Ш.

**Адрес**

Квартал Санкаклар, пр. Эски Акчакоджа, №299, 81100 г. Дюздже, Турция.