

Состав

1 капсула содержит 67,4 мг дулоксетина гидрохлорида, что эквивалентно дулоксетина 60 мг;

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

твердая желатиновая капсула № 1 (для капсул 60 мг);

состав оболочки капсулы: титана диоксид (Е 171), индиготин синий (Е 132), хинолин желтый (Е 104), эритрозин красный (Е 127), желатин.

Лекарственная форма

Капсулы кишечнорастворимые твердые.

Основные физико-химические свойства: твердая желатиновая капсула № 1, корпус синего цвета, крышечка цвета слоновой кости. Содержимое капсулы - таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Другие антидепрессанты. Код АТХ N06A X21.

Фармакодинамика

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

Фармакокинетика

При пероральном приеме дулоксетин хорошо всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6 часов после приема препарата. Если 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.

Вывод. 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 площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) по сравнению со здоровыми добровольцами. Итак, для пациентов с хронической почечной недостаточностью следует применять более низкую начальную дозу.

Показания

Лечение больших депрессивных расстройств.

Лечение диабетического периферического нейропатической боли.

Лечение генерализованных тревожных расстройств.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Одновременное применение дулоксетина с неселективными, необратимыми ингибиторами МАО (ИМАО) противопоказано.

Заболевания печени, которые могут вызвать печеночную недостаточность.

Дулоксетин не следует применять в комбинации с флувоксамином, ципрофлоксацином или эноксацином (сильные ингибиторы CYP1A2), поскольку комбинация приводит к повышению концентрации дулоксетина в плазме крови.

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Начинать лечение дулоксетином противопоказано пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, так как это может привести к потенциальному риску гипертонического криза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

ИМАО. Из-за риска возникновения серотонинового синдрома дулоксетин не следует применять в сочетании с неселективными необратимыми ИМАО или в течение 14 дней после окончания их применения. Основываясь на периоде полувыведения дулоксетина применения ИМАО следует начать не ранее чем через 5 дней после прекращения применения дулоксетина (см. Раздел «Противопоказания»).

Комбинированное применение дулоксетина с селективными обратными ИМАО, такими как моклобемид, не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»). Антибиотик линезолид - это обратный неселективный ИМАО, его не следует назначать пациентам, которые применяют дулоксетин (см. Раздел «Особенности применения»).

Ингибиторы CYP1A2. Поскольку CYP1A2 участвует в обмене дулоксетина, одновременное применение дулоксетина с сильными ингибиторами CYP1A2, вероятно, приведет к увеличению концентрации дулоксетина. Флувоксамин (100 мг 1 раз в сутки), что является сильным ингибитором CYP1A2, снижает клиренс дулоксетина в плазме примерно до 77% и AUC 0-t в 6 раз. Поэтому дулоксетин не следует вводить в сочетании с сильными ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин (см. Раздел «Особенности применения»).

Лекарственные средства, действующие на ЦНС. Риск применения дулоксетина в комбинации с другими лекарственными средствами, влияющими на ЦНС, систематически не оценивалась, кроме случаев, упомянутых в этом разделе. Итак, следует проявлять осторожность, принимая дулоксетин в комбинации с другими лекарственными средствами или веществами, оказывают центральное действие, включая алкоголь и седативные лекарственные средства (например, бензодиазепины, морфиномиметики, антипсихотические препараты, фенobarбитал и седативные антигистаминные препараты).

Серотонинергические агенты. В редких случаях серотониновый синдром отмечается у пациентов при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина/ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС/ИЗЗНС) вместе с серотонинергическими средствами. Рекомендуется соблюдать осторожность, если дулоксетин применяют одновременно с серотонинергическими средствами, такими как СИОЗС, ИЗЗНС, трициклическими антидепрессантами, такими как кломипрамин или амитриптилин, с ИМАО, такими как моклобемид или линезолид, зверобой (*Hypericum perforatum*) или триптаны, трамадол, петидин и триптофан (см.

раздел «Особенности применения»).

Влияние дулоксетина на другие лекарственные средства

Лекарства, которые метаболизируются с помощью CYP1A2. Фармакокинетика теофиллина, субстрата CYP1A2, существенно не влияет на прием вместе с дулоксетином (60 мг 2 раза в сутки).

Лекарства, которые метаболизируются с помощью CYP2D6. Дулоксетин является умеренным ингибитором CYP2D6. При применении дулоксетина в дозе 60 мг 2 раза в сутки с разовой дозой дезипрамина, который является субстратом CYP2D6, AUC дезипрамина увеличивается в 3 раза.

Совместное применение дулоксетина (40 мг 2 раза в сутки) увеличивает стационарное состояние (AUC) тольтероидина (2 мг 2 раза в сутки) на 71%, но не влияет на фармакокинетику его активного 5-гидроксил метаболита и не требует коррекции дозы.

С осторожностью рекомендуется применять дулоксетин одновременно с лекарственными средствами, которые преимущественно метаболизируются с помощью CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты, такие как нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особенно если они имеют узкий терапевтический индекс (флакаинид, пропafenон и метопролол).

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

Антикоагулянты и антитромботические средства. Дулоксетин с осторожностью назначают вместе с пероральными антикоагулянтами и антикоагулянтами средствами в связи с возможным повышением риска возникновения кровотечения из фармакодинамическом взаимодействии. Кроме того, было зафиксировано увеличение показателей международного нормализованного индекса (МНИ), когда пациенты вместе с дулоксетином получали варфарин. Однако одновременное введение дулоксетина и варфарина в стационарных условиях здоровым добровольцам в рамках исследования клинической фармакологии не привело к клинически значимого изменения в МНИ сравнению с исходным уровнем или фармакокинетики R- или S-варфарина.

Влияние других лекарств на дулоксетин

Антациды и антагонисты H₂. Прием дулоксетина вместе с антацидами, содержащими алюминий и магний, или фамотидином не влияет на скорость или

степень поглощения дулоксетина после введения 40 мг перорально.

Индуктор CYP1A2. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что у курильщиков почти на 50% ниже концентрация дулоксетина в плазме по сравнению с теми, кто не курит.

Особенности применения

Мания и эпилептические припадки

Дулоксетин следует с осторожностью применять пациентам с анамнезом мании или диагнозом биполярного расстройства и/или эпилептических приступов.

Мидриаз

Были описаны случаи мидриаза в связи с приемом дулоксетина, поэтому следует с осторожностью применять дулоксетин пациентам с повышенным внутриглазным давлением или с риском острой узкоугольной глаукомы.

Артериальное давление и сердцебиение

У некоторых пациентов прием дулоксетина ассоциируется с повышением артериального давления и клинически значимой артериальной гипертензией. Это может быть связано с норадренергическим эффектом дулоксетина. Сообщалось о случаях гипертонического криза при приеме дулоксетина, особенно у пациентов с гипертонической болезнью. Пациентам с известной артериальной гипертензией и/или другой сердечной недостаточностью рекомендуется проводить мониторинг артериального давления, особенно в течение первого месяца лечения. Дулоксетин следует с осторожностью применять пациентам, чья основная патология может быть скомпрометирована повышением частоты сердечных сокращений или артериального давления. Необходимо с осторожностью назначать дулоксетин с лекарственными средствами, которые могут ухудшить его метаболизм (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Для пациентов, у которых наблюдается стойкое повышение артериального давления во время приема дулоксетина, следует рассмотреть возможность снижения дозы или постепенной отмены препарата (см. Раздел «Побочные реакции»). Лечение пациентов с нестабильной артериальной гипертензией не следует начинать (см. Раздел «Противопоказания»).

Почечная недостаточность

Повышенная концентрация дулоксетина в плазме крови у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью при гемодиализе (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью см. раздел «Противопоказания». Для пациентов с легкой или средней почечной недостаточностью см. раздел «Способ применения и дозы».

Серотониновый синдром

Как и при применении других серотонинергических агентов, серотониновый синдром, потенциально опасный для жизни, может возникнуть при лечении дулоксетином, особенно при одновременном применении с другими серотониновыми агентами (включая СИОЗС, ИЗЗСН, трициклические антидепрессанты или триптаны), с агентами, которые ухудшают метаболизм серотонина, такие как ингибиторы МАО, или антипсихотическими препаратами или другими антагонистами дофамина, которые могут влиять на серотонинергические нейромедиаторные системы (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Симптомы серотонинового синдрома могут вноситься изменения в психическом состоянии пациента (например, возбуждение, галлюцинации, кома), нестабильность вегетативной нервной системы (например, тахикардия, «лабильный» артериальное давление, гипертермия), отклонения со стороны нервно-мышечной системы (например, гиперрефлексия, отсутствие координации) и/или симптомы со стороны пищеварительного тракта (например, тошнота, рвота, диарея).

Если сопутствующее лечение дулоксетином и другими серотонинергическими препаратами, которые могут повлиять на серотонинергические и/или дофаминергические нейромедиаторные системы, клинически оправдано, то рекомендуется внимательно наблюдать за пациентами, особенно в начале лечения и при повышении дозы.

*Зверобой (*Hypericum perforatum*)*

Нежелательные реакции могут возникать чаще при одновременном применении дулоксетина и растительных препаратов, содержащих зверобой (*Hypericum perforatum*).

Суицид

Большой депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство.

Депрессию связывают с повышенным риском возникновения мыслей о причинении себе увечий и о суициде (суицидальные проявления). Риск

сохраняется до наступления ремиссии. Поскольку улучшение в течение первых нескольких недель лечения или дольше может не наступить, пациенты должны находиться под контролем до наступления улучшения. По данным общего клинического опыта известно, что риск суицида может увеличиться на ранних стадиях выздоровления.

Другие психические расстройства, для лечения которых показан дулоксетин, также могут быть связаны с повышенным риском возникновения суицидальных проявлений. Кроме того, эти состояния могут сопровождать большое депрессивное расстройство. Поэтому меры предосторожности для пациентов с основным депрессивным расстройством следует применять у пациентов с другими психическими расстройствами.

Пациенты с суицидальными проявлениями в анамнезе или пациенты, которые демонстрируют в значительной степени суицидальные мысли до начала лечения, имеют повышенный риск возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения и во время лечения должны находиться под пристальным наблюдением. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований применения антидепрессантов при нарушении психики показал повышенный риск суицидального поведения при применении антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет.

Сообщалось о случаях суицидальных идей и поведения во время лечения дулоксетином или сразу после прекращения лечения (см. раздел «Побочные реакции»).

Внимательное наблюдение за пациентами, особенно по тем, которые относятся к группе высокого риска, должно проводиться совместно с медикаментозным лечением, особенно на ранней стадии лечения и после изменения дозы препарата. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о необходимости проявлять развитие любого клинического ухудшения, возникновения суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении, а также о необходимости обращения за медицинской помощью сразу же в случае появления этих симптомов.

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). Что касается факторов риска суицидальности при депрессии см. раздел выше. Врачи должны поощрять пациентов сообщать о любых тревожные мысли или чувства в любое время.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Дулоксетин не следует применять при лечении детей до 18 лет. Суицидальное поведение (попытки самоубийства и суицидальные мысли) и вражда (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались в клинических испытаниях с участием детей и подростков, получавших антидепрессанты, по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Кровотечение

Зафиксированы нарушения гемостаза, такие как экхимозы, пурпура и желудочно-кишечные кровотечения, при применении СИОЗС и ИЗЗСН, включая дулоксетин. Дулоксетин может увеличить риск возникновения послеродового кровотечения (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Пациенты, принимающие антикоагулянты и/или лекарственные средства, которые, как известно, влияют на функцию тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные средства или ацетилсалициловая кислота), и пациенты с известным геморрагическим диатезом должны соблюдать осторожность.

Гипонатриемия

Гипонатриемию было зарегистрировано у пациентов при лечении дулоксетином, включая случаи с уровнем натрия в сыворотке крови ниже 110 ммоль/л. Гипонатриемия может быть связана с синдромом нарушения секреции АДГ. Большинство случаев гипонатриемии наблюдались у пациентов пожилого возраста, особенно в связи с недавней историей или состоянием, влечет за собой изменение баланса жидкости. Пациентам с повышенным риском гипонатриемии (пациенты пожилого возраста, пациенты с циррозом и дегидратацией, пациенты, которые принимают диуретики) следует соблюдать осторожность.

Прекращение лечения

После прекращения лечения (особенно после внезапного прекращения) часто возникают симптомы отмены (см. Раздел «Побочные реакции»). В клинических исследованиях нежелательные события, наблюдавшиеся при внезапном прекращении лечения, возникали примерно в 45% пациентов, принимавших дулоксетин, и у 23% пациентов, принимавших плацебо. Риск возникновения симптомов отмены, который наблюдается при СИОЗС и СИЗЗСН, может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность лечения и дозу препарата, а также скорость снижения дозы. Нежелательные реакции возникающие чаще всего, приведены в разделе «Побочные реакции». Как правило, эти симптомы имеют легкий и средней степени тяжести, однако у некоторых пациентов они

могут быть тяжелыми по интенсивности. Обычно симптомы отмены возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но поступали единичные сообщения о возникновении таких симптомов у пациентов, по невнимательности пропускали прием дозы препарата. В общем, эти симптомы проходят самостоятельно в течение двух недель, хотя у некоторых пациентов они могут длиться дольше (2-3 месяца или дольше). Таким образом, при прекращении лечения необходимо постепенно снижать дозу дулоксетина в течение не менее двух недель, в зависимости от потребностей пациента (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

Данные по применению 120 мг дулоксетина пациентам пожилого возраста с большим депрессивным расстройством и генерализованным тревожным расстройством ограничены. Поэтому следует проявлять осторожность при лечении пожилых людей с максимальной дозировкой (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение дулоксетина было связано с развитием акатизии, характеризующееся субъективно неприятным или тревожным возбуждением и необходимостью часто двигаться и сопровождается неспособностью сидеть или стоять на месте. Это явление более вероятно происходит в течение первых нескольких недель лечения. У пациентов, у которых развиваются эти симптомы, увеличение дозы может нанести вред здоровью.

Лекарственные средства, содержащие дулоксетин

Дулоксетин применяется различными торговыми марками по разным показаниям к применению (лечение диабетической нейропатической боли, большого депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства и стрессового недержания мочи). Следует избегать применения нескольких из этих препаратов одновременно.

Гепатит/повышение уровня печеночных ферментов

Случаи поражения печени, в том числе значительное повышение уровня ферментов печени (> 10 раз верхней границы нормы), гепатит и желтуха были зарегистрированы при применении дулоксетина (см. Раздел «Побочные реакции»). Большинство из них возникали в первые месяцы лечения. Повреждения печени чаще всего имеет гепатоцеллюлярный характер. Необходимо с осторожностью назначать дулоксетин пациентам, принимающим препараты, которые могут вызвать повреждение печени.

Половая дисфункция

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИЗЗСН) могут вызвать симптомы половой дисфункции (см. раздел «Побочные реакции»). Были сообщения о длительной половую дисфункцию, при которой симптомы сохранялись, несмотря на прекращение действия СИОЗС/ИЗЗСН.

Сахароза

Твердые кишечные капсулы дулоксетина содержат сахарозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, мальабсорбции глюкозы или галактозы или недостаточностью сахараз-изомальтазы не должны принимать этот препарат.

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

Исследований влияния на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводили. Дулоксетин может быть связан с появлением седации и головокружение. Поэтому при возникновении седации или головокружение пациенты должны избегать потенциально опасных работ, таких как вождение или эксплуатация машин.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Соответствующих данных по применению дулоксетина у беременных женщин нет. Исследования на животных показали репродуктивной токсичности при AUC дулоксетина ниже, чем максимальный уровень клинической экспозиции.

Потенциальный риск для человека неизвестен.

Эпидемиологические данные показали, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках беременности, может увеличить риск развития персистирующей легочной гипертензии у новорожденных (ПЛГН).

Хотя в каких исследованиях не исследовали связь ПЛГН с лечением с применением СИОЗС, этот потенциальный риск нельзя исключить для дулоксетина, учитывая соответствующий механизм действия (ингибирование обратного захвата серотонина).

Как и при приеме других серотонинергических лекарственных средств, у младенцев могут наблюдаться симптомы синдрома отмены, если иметь применяла дулоксетин перед родами. Симптомы синдрома отмены, наблюдающиеся при применении дулоксетина, включают гипотонию, тремор, повышенную нервную возбудимость, затруднение глотания, подавленное дыхание и эпилептические припадки. В большинстве случаев эти симптомы наблюдались сразу после рождения или в течение нескольких первых дней жизни.

Данные наблюдений свидетельствуют о повышенном риске (менее чем в 2 раза) послеродовых кровотечений после применения дулоксетина за месяц до рождения.

Дулоксетин следует применять во время беременности только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам во время приема дулоксетина необходимо сообщать врачу о том, что они забеременели или собираются забеременеть.

Кормление грудью

По данным исследования, проведенного в шести кормящих матерей, не кормили своих детей, дулоксетин очень слабо выводится в грудное молоко в организме человека. Установлена доза для ребенка из расчета мг на килограмм массы тела составляет 0,14% от материнской дозы (см. Раздел «Фармакокинетика»). Безопасность применения дулоксетина у детей неизвестна, поэтому кормление грудью во время приема дулоксетина не рекомендуется.

Фертильность

Дулоксетин не влиял на мужскую фертильность. Влияние у женщин было очевидно только в дозах, вызывающих токсическое действие на организм матери.

Способ применения и дозы

Способ применения

Дулоксетин предназначен для перорального применения.

Дозы

Большой депрессивное расстройство

Начальная и рекомендована поддерживающая доза - 60 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Дозировка более 60 мг 1 раз в сутки до

максимальной 120 мг в сутки были оценены с точки зрения безопасности в рамках клинических испытаний. Однако нет клинических данных о том, что пациенты, которые не реагируют на начальную рекомендуемую дозу, могут получить пользу от повышения дозы.

Терапевтический результат обычно достигается через 2-4 недели лечения.

После консолидации антидепрессивного ответа рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев, чтобы избежать рецидивов. У пациентов, которые реагируют на дулоксетин и с анамнезом предыдущих повторных серьезных эпизодов депрессии можно рассмотреть дальнейшее длительное лечение в дозе 60-120 мг в сутки.

Генерализованные тревожные расстройства

Рекомендованная начальная доза для пациентов с генерализованным тревожным расстройством составляет 30 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. У пациентов с недостаточной реакцией доза должна быть увеличена до 60 мг, что является обычной поддерживающей дозой у большинства пациентов.

У пациентов с сопутствующим синдромом большого депрессивного расстройства как начальная, так и поддерживающая доза составляет 60 мг 1 раз в сутки (см. Рекомендации по дозировке выше).

Дозы до 120 мг в сутки, как было показано, эффективны, оцениваются с точки зрения безопасности в клинических испытаниях. Поэтому для тех пациентов, у которых недостаточная реакция на дозу 60 мг, можно рассмотреть повышение дозы до 90 или 120 мг. Повышение дозы должно базироваться на клиническом и переносимости.

После консолидации ответа рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев, чтобы избежать рецидивов.

Диабетический периферическое нейропатический боль

Начальная и рекомендована поддерживающая доза - 60 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Применение препарата более 60 мг 1 раз в сутки до максимальной 120 мг в сутки, которые принимались в равномерно распределенных дозах, оценивали с точки зрения безопасности в клинических испытаниях. Концентрация дулоксетина в плазме демонстрирует большую индивидуальную изменчивость (см. Раздел «Фармакокинетика»). Итак, некоторые пациенты, которые недостаточно реагируют на дозы 60 мг, могут получать высокую дозу.

Результат лечения следует оценить через 2 месяца. У больных с неадекватным начальной реакцией дополнительная реакция после этого времени вряд ли возможна.

Терапевтическую пользу следует повторно оценивать (по крайней мере каждые 3 месяца) (см. Раздел «Фармакологические»).

Особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не рекомендуется регулировать дозы только на основе возраста. Однако следует соблюдать осторожность при лечении пожилых людей, особенно при применении дулоксетина в дозе 120 мг в сутки при большом депрессивном расстройстве, для которого данные ограничены (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность

Дулоксетин не следует применять пациентам с заболеваниями печени, которые могут вызвать печеночную недостаточность (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Почечная недостаточность

Для пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин). Дулоксетин не следует применять в пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин, см. Раздел «Противопоказания»).

Прекращение лечения

Следует избегать внезапного прекращения лечения. При прекращении лечения дулоксетином дозу необходимо постепенно снижать в течение по крайней мере 1-2 недель, чтобы снизить риск развития симптомов отмены (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»). В случае развития невыносимых симптомов, появляющихся после снижения дозы препарата или в результате прекращения лечения, можно восстановить применения ранее назначенной дозы. Впоследствии врач может продолжить уменьшать дозу, но более постепенно.

Дети

Безопасность и эффективность применения дулоксетина детям до 18 лет не изучали, поэтому не следует назначать этой возрастной категории пациентов.

Передозировка

Сообщалось о случаях передозировки дулоксетином отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами в дозе 5400 мг. Были сообщения о некоторых летальных случаях после передозировки дулоксетином, преимущественно в комбинации с другими лекарственными средствами, а также только дулоксетином в дозе примерно 1000 мг. Признаки и симптомы передозировки (отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами) включали сонливость, кому, серотониновый синдром, судороги, рвота и тахикардия.

Специфические антидоты к дулоксетина неизвестны, при появлении серотонинового синдрома необходимо специфическое лечение (ципрогептадин и/или контроль температуры). Необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и контроль основных показателей жизнедеятельности вместе с соответствующими симптоматическими и поддерживающими мерами. Может быть назначено промывание желудка непосредственно после приема препарата или у пациентов с проявлением симптомов. Активированный уголь может быть полезным для ограничения поглощения. Дулоксетин имеет большой объем распределения в организме, в связи с чем форсированный диурез, гемоперфузия и обменная перфузия вряд ли будут полезны.

Побочные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Чаще всего зарегистрированными нежелательными реакциями у пациентов, получавших дулоксетин, были тошнота, головная боль, сухость во рту, сонливость и головокружение. Однако большинство распространенных побочных эффектов были легкой или средней степени, они обычно возникали в начале лечения, большинство из них имели тенденцию к исчезновению, даже при удлинении терапии.

Обобщенная таблица нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдаемые в самостоятельном сообщении и плацебо-контролируемых клинических испытаниях у пациентов с депрессией, генерализованным тревожным расстройством и нейропатической диабетическим болью (включая всего 9 4 мая 4 пациента, из которых 5 70 3

получали дулоксетин и 3 июля 5 января - плацебо).

Оценка частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

В рамках каждой группы частоты нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

Инфекции и инвазии: нечасто - ларингит.

Со стороны иммунной системы: редко - анафилактические реакции, повышенная чувствительность.

Со стороны эндокринной системы: редко - гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ: часто - снижение аппетита нечасто - гипергликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом); редко - дегидратация, гипонатриемия, недостаточность АДГ 6.

Психические расстройства: часто - бессонница, возбуждение, снижение либидо, тревожность, аноргазмия, необычные сновидения; нечасто - суицидальные мышления 5, 7, расстройства сна, бруксизм, дезориентация, апатия; редко - суицидальное поведение 5, 7, мания, галлюцинации, агрессия и злобность 4.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль, сонливость часто - головокружение, летаргия, тремор, парестезии; нечасто - миоклония, акатизия 7, нервозность, нарушение внимания, дисгевзия, дискинезия, синдром беспокойных ног, плохой сон редко - серотониновый синдром 6, судороги 1, психомоторное беспокойство 6, экстрапирамидные расстройства 6.

Со стороны органа зрения: часто - расплывчатое изображение; нечасто - мидриаз, нарушения зрения; редко - глаукома.

Со стороны органов слуха и лабиринта: часто - звон в ушах 1; нечасто - вертиго, боль в ушах.

Со стороны сердца: часто - учащенное сердцебиение; нечасто - тахикардия, суправентрикулярная аритмия, главным образом фибрилляция предсердий.

Со стороны сосудистой системы: часто - повышение артериального давления 3, приливы жара; нечасто - потеря сознания 2, артериальная гипертензия 3, 7, ортостатическая гипотензия 2, ощущение холода в конечностях; редко - гипертонический криз 3, 6.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: часто - зевота; нечасто - ларингоспазм, носовое кровотечение; редко - интерстициальное заболевание легких 10 эозинофильная пневмония 6.

Со стороны пищеварительного тракта: часто - тошнота, сухость во рту часто - запор, диарея, боль в животе, рвота, диспепсия, метеоризм нечасто - желудочно-кишечные кровотечения 7, гастроэнтерит, отрыжка, гастрит, дисфагия; редко - стоматит, наличие крови в кале, неприятный запах изо рта, микроскопический колит 9.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - гепатит 3, повышенный уровень печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ), острое поражение печени редко - печеночная недостаточность 6, желтуха 6.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - повышенное потоотделение, сыпь, нечасто - ночная потливость, крапивница, контактный дерматит, холодный пот, фотосенсибилизация, повышенная склонность к образованию синяков; редко - синдром Стивенса-Джонсона 6, ангионевротический отек 6, кожный васкулит.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - костно-мышечная боль, мышечный спазм; нечасто - ощущение скованности мышц, подергивание мышц, редко - тризм.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - дизурия, частое мочеиспускание, поллакиурия; нечасто - задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания, никтурия, полиурия, снижение тока мочи редко - аномальный запах мочи.

3 стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто - эректильная дисфункция, нарушения эякуляции, задержка эякуляции; нечасто - гинекологические кровотечения, менструальные расстройства, сексуальная дисфункция, тестикулярный боль редко - симптомы менопаузы, галакторея, гиперпролактинемия, послеродовое кровотечение 6.

Общие нарушения и состояние места введения препарата: часто - падение 8, усталость; нечасто - боль в груди 7, плохое самочувствие, ощущение холода, жажда, озноб, слабость, чувство жара, нарушение походки.

Дополнительные изменения при испытаниях: часто - снижение массы тела нечасто - повышение массы тела, повышение уровня КФК в крови, повышение уровня калия в крови редко - повышение уровня холестерина в плазме.

1 Случаи судом и звон в ушах также наблюдались после прерывания лечения.

2 Случаи ортостатической гипотензии и потери сознания наблюдались преимущественно в начале лечения.

3 См. «Особенности применения».

4 О случаях агрессии и злости преимущественно сообщалось в начале лечения и после прерывания лечения.

5 Повидомлялось о случаях суицидальных идей и поведения во время лечения дулоксетином или сразу после прекращения лечения (см. Раздел «Особенности применения»).

6 Частота нежелательных реакций установлена с 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 (≥ 5 Юния лет).

9 Расчетная частота на основе всех данных клинических исследований.

10 Оценка частоты на основе плацебо-контролируемых клинических исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

Прекращение лечения дулоксетином (особенно внезапное) часто приводит к возникновению симптомов отмены. Головокружение, нарушение чувствительности (включая парестезии или ощущение прохождения электрического тока, особенно в голове), нарушения сна (включая бессонницу и сильные бред), усталость, сонливость, беспокойство или тревога, тошнота и/или рвота, тремор, головная боль, миалгия, раздражительность, диарея, гипергидроз и головокружение являются наиболее частыми зарегистрированными реакциями.

Обычно для СИОЗС и ИЗЗНС эти явления были легкой или умеренной степени интенсивности и проходили самостоятельно; однако у некоторых пациентов они могли быть тяжелыми и/или длительными. Итак, если нет необходимости в дальнейшем лечении дулоксетином, рекомендуется проводить постепенное прекращение лечения, постепенно снижая дозу препарата (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

У 1 2 недельной острой фазе трех клинических испытаний дулоксетина у пациентов с диабетической нейропатической болью наблюдали небольшие, но статистически значимые повышения уровня глюкозы в крови натошак при применении дулоксетина. Уровень HbA 1с был стабильным как в группе пациентов, принимавших дулоксетин, так и в группе плацебо. В фазе продолжения этих исследований, которая продолжалась до 5 2 недель, наблюдалось увеличение уровня HbA 1с как в группе дулоксетина, так и в группе

обычного надзора, однако среднее увеличение в группе лечения дулоксетином составило 0, 3%. Также наблюдалось небольшое увеличение уровня глюкозы в крови натощак и общего холестерина у пациентов при применении дулоксетина, тогда как эти лабораторные анализы показали незначительное снижение уровня в группе обычного надзора.

Интервал QT, скорректированный частотой сердечных сокращений у больных, принимавших дулоксетин, не отличался от аналогичного у пациентов, принимавших плацебо. Никаких клинически значимых различий в измерениях QT, PR, QRS или QTcB между пациентами, которые принимали дулоксетин и плацебо, не было.

Дети

Известно, что профиль нежелательных реакций при применении дулоксетина у детей и подростков был подобным тому, который наблюдался у взрослых. У детей наблюдалось среднее снижение массы тела в 0, 1 кг по сравнению с пациентами из группы плацебо. Впоследствии, в течение 4 6 месяцев, пациенты в среднем переориентировались на восстановление к ожидаемому базового уровня массы тела.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °C.

Упаковка

По 7 капсул в блистере, по 4 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Лабораториос Нормон, С.А./Laboratorios Normon, S.A.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ронда де Вальдекаррисо, 6, Трес Кантос, 28760 Мадрид, Испания/Ronda de Valdecarrizo, 6, Tres Cantos, 28760 Madrid, Spain.

Источник инструкции

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