

## **Состав**

*действующее вещество:* дулоксетина гидрохлорид;

1 капсула гастрорезистентна твердая содержит дулоксетина гидрохлорид 33,68 мг, что эквивалентно дулоксетина 30 мг;

*вспомогательные вещества:* сахар сферический (сахароза, крахмал кукурузный), гипромеллоза 2910/5mPa.s, кросповидон тип А, сахароза, гипромеллоза ацетата сукцинат, триэтилцитрат (Е 1505), тальк, макрогол 8000, титана диоксид (Е 171);

*оболочка капсулы:* титана диоксид (Е 171), желатин, патентованный синий V (Е 131), натрия лаурилсульфат, кармоизин (Е 122), вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Капсулы гастрорезистентни жесткие.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы размером «3» с белым корпусом и синей крышечкой, которые содержат таблетки 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 серотонинергических и норадренергической нейротрансмиссии в центральной нервной системе (ЦНС). Дулоксетин также оказывает болеутоляющее действие, что, вероятно, является результатом замедления передачи болевых импульсов в ЦНС.

## **Фармакокинетика**

Абсорбция. 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 крови (примерно на 96%) как с альбумином, так и с  $\alpha$ 1-кислым гликопротеином. Печеночная или почечная недостаточность не влияют на связывание белков.

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 крови - 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 добровольцами. Фармакокинетические данные о дулоксетин ограничены у пациентов с легким или средним повреждением почек.

#### Печеночная недостаточность

Умеренное заболевания печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) влияло на фармакокинетику дулоксетина. По сравнению со здоровыми добровольцами видимый клиренс плазмы дулоксетина был на 79% ниже, видимый срок полураспада был в 2,3 раза длиннее и AUC - в 3,7 раза выше у пациентов с умеренными заболеваниями печени. Фармакокинетику дулоксетина и его метаболитов не изучались у пациентов с легкой или тяжелой печеночной недостаточностью.

### **Показания**

Лечение большого депрессивного расстройства.

Лечение диабетического периферического нейропатической боли.

Лечение генерализованного тревожного расстройства.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к дулоксетину или к любым вспомогательным веществам препарата.

Одновременное применение с неселективными необратимыми ингибиторами MAO (MAO) или по крайней мере в течение 14 дней после прекращения лечения ингибиторами MAO. Учитывая период полураспада дулоксетина, ингибиторы MAO нельзя назначать по крайней мере в течение 5 дней после прекращения лечения дулоксетином.

Заболевания печени, что может привести печеночную недостаточность.

Одновременное применение с флувоксамином, ципрофлоксацином или эноксацином (сильные ингибиторы CYP1A2) из-за повышения концентрации дулоксетина в плазме крови.

Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Нестабильная артериальная гипертензия, которая может спровоцировать гипертонический криз.

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

*Ингибиторы MAO.* Из-за риска возникновения серотонинового синдрома дулоксетин не следует назначать вместе с неселективными необратимыми ингибиторами MAO или в течение не менее 14 дней после прекращения лечения ингибиторами MAO. Учитывая период полураспада дулоксетина, ингибиторы MAO нельзя назначать по крайней мере в течение 5 дней после прекращения лечения дулоксетином. Одновременное применение препарата Ревивал с селективными обратными ингибиторами MAO, такими как моклобемид, не рекомендуется. Антибиотик линезолид - это обратный неселективный ингибитор MAO, его не следует назначать пациентам, которые получают препарат Ревивал (см. Раздел «Особенности применения»).

*Ингибиторы CYP1A2.* Поскольку CYP1A2 участвует в обмене веществ 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 крови до 77% и увеличивает AUC<sub>0-t</sub> в 6 раз. В связи с этим дулоксетин нельзя назначать вместе с ингибиторами CYP1A2, в частности с флувоксамином.

*Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему.* При применении дулоксетина в комбинации с другими препаратами, действующими на ЦНС, особенно с подобным механизмом действия, включая алкоголь и

седативные лекарственные средства (например, бензодиазепины, морфиномиметики, антипсихотики, фенobarбитал, седативные антигистаминные препараты), необходимо принять определенные меры предосторожности.

*Серотониновый синдром.* Нужно с осторожностью назначать дулоксетин в комбинации с серотонинергическими и трициклическими антидепрессантами, такими как кломипрамин или амитриптилин, вместе с моклобемидом или линезолидом, препаратами травы зверобоя (*Hypericum perforatum*) или триптанами, трамадолом, петидином и триптофаном.

*Влияние дулоксетина на другие лекарственные средства.*

*Лекарственные средства, которые метаболизируются с помощью CYP1A2.* Фармакокинетика теофиллина, субстрата CYP1A2, существенно не влияет на одновременное применение с дулоксетином (60 мг 2 раза в сутки, ежедневно).

*Лекарственные средства, 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. Одновременное назначение дулоксетина (40 мг дважды в сутки) увеличивает стационарный AUC тольтеродина (2 мг дважды в сутки) на 71%, но не влияет на фармакокинетику 5-гидроксильного метаболита и никаких корректировок дозы не рекомендуется. С осторожностью рекомендуется применять препарат Ревивал вместе с лекарственными средствами, которые преимущественно метаболизируются CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты [TCAs], такие как нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особенно если они имеют узкий терапевтический индекс (например, флекаинид, пропafenон и метопролол).

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

*Антикоагулянты и антитромботические средства.* Дулоксетин с осторожностью следует назначать вместе с пероральными антикоагулянтами и антикоагулянтами средствами в связи с возможным повышением риска возникновения кровотечения вследствие фармакодинамического взаимодействия. Кроме того, было зафиксировано увеличение показателей INR, когда пациентам, которые получали варфарин, вводили дулоксетин. Однако одновременное применение дулоксетина и варфарина в стационарных условиях у здоровых добровольцев в рамках исследования клинической фармакологии не привела к клинически значимого изменения в ИНР с начального уровня или

фармакокинетики R- или S-варфарина.

*Влияние других лекарственных средств на дулоксетин.*

*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% ниже концентрацию дулоксетина в плазме крови по сравнению с лицами, которые не курят.

## **Особенности применения**

*Эпилептические припадки и мании.* Как и в случае применения других препаратов, действующих на ЦНС, пациентам 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 назначать Ревивал пациентам с повышенным внутриглазным давлением или в случае риска острой узкоугольной глаукомы нужно с осторожностью.

*Артериальное давление и сердцебиение.* У некоторых пациентов прием дулоксетина приводит к повышению артериального давления и клинически значимой артериальной гипертензией. Это может быть связано с норадренергическую 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 артериального давления, особенно в течение первого месяца лечения. Препарат Ревивал следует применять с осторожностью пациентам, чье состояние может быть поставлен под угрозу увеличением пульса или повышением артериального давления. Также следует с осторожностью применять 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 препарата Ревивал, следует решить вопрос о снижении дозы или постепенного прекращения его применения (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией препарат Ревивал не следует

применять (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. раздел «Противопоказания». Для информации о пациентах с легкой или средней дисфункцией почек см. раздел «Способ применения и дозы».

*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 селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИЗЗСН), трициклические антидепрессанты или триптаны), агенты, которые ухудшают метаболизм серотонина, такие как ингибиторы MAO, или антипсихотическими средствами или другими антагонистами допамина, которые могут влиять на серотонинергических системы нейромедиаторов (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменение психического состояния (например, ажитация, галлюцинации, кома), вегетативную нестабильность (например, тахикардия, лабильное артериальное давление, гипертермия), нервно-мышечные аберрации (например, гиперрефлексия, некогерентность) и/или симптомы желудочно-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 во время инициирования лечения и увеличения дозы.

#### *Препараты, содержащие траву зверобоя*

Побочные реакции могут быть более распространенными при одновременном применении Ревивал и препаратов, содержащих траву зверобоя (*Hypericum perforatum*).

#### *Суицид.*

*Большой депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство.* Депрессия связана с повышенным риском суицидального

мышления, нанесение повреждений себе и суицида (явления, связанные с суицидом). Риск существует до достижения значительной ремиссии. Поскольку улучшения не может произойти в течение первых нескольких недель лечения или более, пациентов следует тщательно контролировать, пока такое улучшение не произойдет. Общий клинический опыт показывает, что риск самоубийства может увеличиться на ранних стадиях выздоровления.

Другие психические заболевания, при которых назначается дулоксетин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных явлений. Кроме того, эти психические состояния могут быть коморбидными, если они сопровождаются большим депрессивным расстройством. Таким образом, необходимо соблюдать одинаковые меры предосторожности при лечении пациентов как с большим депрессивным расстройством, так и с другими психическими расстройствами. 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 ее прекращения (см. Раздел «Побочные реакции»). Необходим тщательный контроль за пациентами, особенно за теми, кто находится в группе риска, в течение терапии, особенно в начале лечения и при изменении доз. Пациенты (и лица, которые за ними ухаживают) должны быть проинформированы о необходимости контролировать любое клиническое ухудшение, суицидальное поведение или мысли и необычные изменения в поведении и немедленно обратиться к врачу при их возникновении.

#### *Диабетический периферическое нейропатический боль.*

Зафиксированы единичные случаи суицидального мышления и суицидального поведения во время терапии дулоксетином или сразу после прекращения его применения, как и при приеме других лекарственных средств с подобным фармакологическим действием (антидепрессанты). Врачи должны информировать пациентов о необходимости сообщать о любых чувствах беспокойства.

*Геморрагии.* Сообщалось о расстройствах кровотечения, такие как синяки, в частности пурпура, желудочно-кишечного кровотечения, с СИОЗС и СИЗЗСН, включая дулоксетин. Пациентам, принимающим антикоагулянты и/или лекарственные средства, которые могут влиять на функцию тромбоцитов (например, НПВС или ацетилсалициловая кислота), и пациентам с предрасположенностью к кровотечению рекомендуется осторожность.

*Гипонатриемия.* При применении дулоксетина зафиксированы случаи гипонатриемии, включая случаи с уровнем натрия в сыворотке крови ниже 110

ммоль/л. Гипонатриемия может быть вызвана синдромом несоответствующей секреции АДГ (СНСАДГ). Большинство случаев гипонатриемии было зафиксировано у людей пожилого возраста, особенно в сочетании с условиями, которые приводят к изменению баланса жидкости. Необходимо с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском развития гипонатриемии (например, пациентам пожилого возраста), пациентам с циррозом печени, дегидратированным пациентам и пациентам, получающим диуретики.

*Синдром отмены.* Симптомы синдрома отмены возникают часто, особенно при внезапном прекращении лечения. Риск возникновения симптомов отмены при применении СИОЗС и СИЗЗСН зависит от нескольких факторов, включая продолжительность и дозу терапии и скорость уменьшения дозы. Чаще всего описаны реакции приведены в разделе «Побочные реакции». Обычно эти симптомы легкие или умеренные, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Они обычно случаются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. Очень редко такие симптомы наблюдались у пациентов, случайно пропустили 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. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Акатазия/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. У пациентов, у которых развиваются эти симптомы, увеличение дозы может быть вредным.

*Сексуальная дисфункция.* Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI)/ингибиторы обратного захвата серотонина норэпинефрина (SNRI) могут вызвать симптомы сексуальной дисфункции (см. Раздел «Побочные реакции»). Сообщалось о длительной половую дисфункцию, когда симптомы продолжались, несмотря на прекращение приема SSRI/SNRI.

*Гепатит/повышение уровня печеночных ферментов.* С дулоксетином были зарегистрированы случаи повреждения печени, включая серьезное повышение уровня ферментов печени (> 10-кратная верхняя граница нормы), гепатит и желтуха (см. Раздел «Побочные реакции»). Большинство из них произошли в течение первых месяцев лечения. Поражение печени чаще всего имеет гепатоцеллюлярный характер. Необходимо с осторожностью назначать



дулоксетин пациентам, принимающим препараты, которые могут вызвать поражения печени.

*Пациенты пожилого возраста.* Данные по применению дулоксетина в дозе 120 мг у пациентов пожилого возраста с большим депрессивным расстройством и генерализованным тревожным расстройством ограничены. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов пожилого возраста с максимальной дозировкой (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Лекарственные средства, содержащие дулоксетин

*Дулоксетин под разными торговыми марками применяют по нескольким показаниям (диабетический нейропатический боль, головная депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство и стрессовое недержание мочи). Следует избегать применения нескольких из этих лекарственных средств одновременно.*

*Наличие сахарозы.* Нельзя назначать дулоксетин пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции, недостаточностью сахараз-изомальтазы.

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

Исследование влияния дулоксетина на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами не проводили. Ревивал может вызвать седативный эффект и головокружение. 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**

#### Фертильность

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

#### Беременность

Нет достаточных данных относительно применения дулоксетина беременным женщинам. Исследования на животных показали, что репродуктивная токсичность при системном воздействии (AUC) дулоксетина ниже, чем максимальный клинический влияние. Потенциальный риск для человека

неизвестен. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что применение селективного ингибитора обратного захвата серотонина в период беременности, особенно на поздних сроках беременности, может увеличить риск устойчивой легочной гипертензии у новорожденных (PPHN). Хотя связь PPHN с лечением СИЗЗСН не исследовалась, 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 младенцев могут наблюдаться симптомы синдрома отмены, если им применялся дулоксетин перед родами. Симптомы синдрома отмены включают гипотонию, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, затруднение глотания и сосания, дыхательные расстройства, эпилептические припадки. В большинстве случаев эти симптомы наблюдались сразу после рождения или в течение нескольких первых дней жизни. Женщинам, которые принимают препарат Ревивал, необходимо рекомендовать сообщать врачу о том, что они забеременели или планируют беременность. Применение препарата в период беременности рекомендуется только при условии, если ожидаемая польза превышает риск.

#### Период кормления грудью

Дулоксетин очень слабо проникает в грудное молоко. Установлена доза для ребенка из расчета 1 мг на 1 кг массы тела составляет примерно 0,14% материнской дозы. Безопасность применения дулоксетина детям неизвестна, поэтому прием Ревивалу в период грудного кормления не рекомендуется.

#### **Способ применения и дозы**

*Большой депрессивное расстройство.* Начальная и рекомендована поддерживающая доза составляет 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. Однако нет клинических данных о том, что пациенты, которые не реагируют на начальную рекомендуемую дозу, могут получить пользу от увеличения дозы.

Терапевтическая реакция обычно наблюдается через 2-4 недели лечения.

После устойчивого антидепрессивного эффекта рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев во избежание рецидива. У пациентов, которые реагируют на дулоксетин, и при анамнезе повторных эпизодов великой депрессии следует рассмотреть дальнейшее длительное лечение в дозе 60-120 мг в сутки.

*Генерализованное тревожное расстройство.* Рекомендованная начальная доза составляет 30 мг 1 раз в сутки. Препарат следует принимать независимо от приема пищи. Пациентам с недостаточным эффектом лечения дозу нужно увеличить до 60 мг в сутки.

В условиях недостаточного эффекта лечения дозой 60 мг можно рассматривать повышение дозы до 90 или 120 мг в сутки.

Терапевтический эффект лечения проявляется в течение 2-4 недель. После закрепления ответа рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев, чтобы избежать рецидива.

*Диабетический периферическое нейропатический боль.* Начальная и рекомендована поддерживающая доза составляет 60 мг 1 раз в сутки. Применять независимо от приема пищи. Некоторым пациентам можно рекомендовать повышение дозы, вплоть до максимальной - 120 мг в сутки, разделенной на 2 приема.

Терапевтический эффект лечения наблюдается в течение 2 месяцев. У больных с неадекватным начальной реакцией дополнительная реакция после этого периода вряд ли возможна.

Необходимо регулярно оценивать терапевтическую пользу (по крайней мере каждые 3 месяца).

*Пациенты пожилого возраста.* Для пациентов пожилого возраста не рекомендуется регулировать дозы только на основе возраста. Как и при применении любых лекарственных средств, следует соблюдать осторожность при лечении пожилых людей, особенно при применении препарата Ревивал в дозе 120 мг в сутки при большом депрессивном расстройстве или генерализованном тревожном расстройстве.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Ревивал не следует назначать пациентам с заболеванием печени или печеночной недостаточностью.

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Корректировать дозы не требуется для пациентов с легкой или умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина 30-80 мл/мин). Ревивал не следует назначать для лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин).

*Прекращения лечения.* Следует избегать резкого прекращения лечения. Дозу нужно постепенно уменьшать в течение периода не менее от одной до двух недель, чтобы уменьшить риск реакций отмены. Если невыносимые симптомы

возникают после уменьшения дозы или после прекращения лечения, то можно восстановить применения препарата в ранее установленной дозе. Впоследствии врач может продолжать 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**

*Симптомы.* Сообщалось о случаях передозировки при применении дулоксетина в дозе 5400 мг в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами. Зафиксировано летальных случаях, прежде всего при смешанном передозировке, а также при применении дулоксетина в дозе примерно 1000 мг. Признаки и симптомы передозировки (дулоксетин отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами): сонливость, кома, синдром серотонина, судороги, рвота и тахикардия.

*Лечение при передозировке.* Специфические антидоты неизвестны. При появлении серотонинового синдрома необходимо специфическое лечение (ципрогептадин и/или контроль температуры). Необходимо проверить проходимость дыхательных путей. Рекомендуется мониторинг сердечной деятельности и контроль основных показателей жизнедеятельности вместе с соответствующими симптоматическими и поддерживающими мерами. Промывание желудка может быть уместным, если оно проводится сразу после приема препарата или с симптоматической целью. 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**

Чаще всего сообщали о тошноту, головную боль, сухость во рту, сонливость и головокружение. Большинство обычных побочных реакций были легкой и умеренной интенсивности. Они обычно отмечались в начале терапии и уменьшались при продолжении терапии.

*Инфекции и инвазии:* нечасто - ларингит.

*Со стороны эндокринной системы:* редко - гипотиреоз.

*Со стороны иммунной системы:* редко - анафилактические реакции, гиперчувствительность.

*Метаболические нарушения:* часто - снижение аппетита, иногда - гипергликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом), редко - дегидратация, гипонатриемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

*Со стороны психики:* часто - бессонница, агитация, снижение либидо, тревожность, аномальные видения и аномальный оргазм, нечасто - суицидальные мысли 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, тремор, парестезии, редко - миоклония, акатизия 7, нервозность, расстройства внимания, дисгевзия, дискинезия, синдром беспокойных ног, нарушение сна, редко - серотониновый синдром 6, судороги 1, психомоторное заторможенности 6, экстрапирамидные расстройства 6.

*Со стороны органа зрения:* часто - расплывчатость зрения, редко - мидриаз, нарушения зрения, редко - глаукома.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* часто - звон в ушах 1, редко - головокружение, боль в ушах.

*Со стороны сердца:* часто - сердцебиение, иногда - тахикардия, суправентрикулярная аритмия, главным образом фибрилляция предсердий.

*Со стороны сосудов:* часто - повышение артериального давления 3, приливы, иногда - артериальная гипертензия 3,7, ортостатическая гипотензия 2, потеря сознания 2, ощущение холода в конечностях, редко - гипертонический криз 3,6.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - зевота, иногда - ощущение сжатия в горле, носовое кровотечение, редко - интерстициальное заболевание легких X, эозинофильная пневмония Y.

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

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - повышение уровня печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ), гепатит 3, острое поражение печени, редко -

жовтяниця<sup>6</sup>, печеночная недостаточность <sup>6</sup>.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - повышенное потоотделение, сыпь, редко - ночное потение, контактный дерматит, крапивница, холодный пот, фоточувствительность, повышенная склонность к образованию синяков, редко - ангионевротический отек <sup>6</sup>, синдром Стивенса-Джонсона <sup>6</sup>, очень редко - кожный васкулит.

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

*Со стороны почек и мочевого пузыря:* часто - дизурия, полакурия, нечасто - задержка мочи, затрудненное начало мочеиспускания, никтурия, полиурия, снижение тока мочи, редко - аномальный запах мочи.

*Со стороны репродуктивной системы:* часто - эректильная дисфункция, нарушение или задержка эякуляции, редко - менструальные расстройства, половые расстройства, гинекологические кровотечения, поясничная боль, редко - симптомы менопаузы, галакторея, гиперпролактинемия.

*Общие нарушения:* часто - утомляемость, падение АД, нечасто - боль в груди <sup>7</sup>, плохое самочувствие, ощущение холода, озноб, жажда, слабость, чувство жара, нарушение походки.

*Проведенные исследования:* часто - снижение массы тела, редко - увеличение массы тела, повышение уровня КФК в крови, повышение уровня калия в крови, редко повышение уровня холестерина в крови.

1 Случаи судом 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 озлобленности 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 (см. Раздел «Особенности применения»).

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 пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет).

X Установленная частота плацебо-контролируемых клинических исследований.

Y Установленная частота побочных реакций со постмаркетинговых исследований, не наблюдалось в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

Прекращение терапии дулоксетином (особенно внезапное прекращение) часто сопровождается синдромом отмены. Наиболее частыми побочными реакциями в таком случае: сенсорные расстройства (включая парестезии или ощущение поражения электрическим током, особенно в голове), нарушения сна (включая бессонницу и интенсивные мечты), усталость, сонливость, ажитация или тревожность, тошнота и/или рвота, тремор, головная боль, миалгия, раздражительность, диарея, гипергидроз и головокружение.

Обычно для СИОЗС и СИЗЗСН эти события являются легкими или средними и самоконтрольными, однако у некоторых пациентов они могут быть серьезными и/или продолжительными. Поэтому рекомендуется постепенное прекращение терапии за счет сокращения дозы, если лечение дулоксетином больше не требуется (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

В 12-недельной острой фазе исследований дулоксетина у пациентов с диабетическим нейропатической болью наблюдали небольшие, но статистически значимые повышения уровня глюкозы в крови натощак у пациентов с применением дулоксетина. HbA1c был стабильным как у пациентов, принимавших дулоксетин, так и плацебо. В фазе продолжения этих исследований, которая продолжалась 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 с применением дулоксетина, тогда 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, которые принимали дулоксетин и плацебо, не наблюдалось.

Профиль побочных реакций дулоксетина у детей и подростков подобный тому, что наблюдается у взрослых. У детей при приеме дулоксетина наблюдалось среднее снижение массы тела на 0,1 кг в течение 10 недель исследований по сравнению со средним увеличением на 0,9 кг у пациентов с плацебо.

Впоследствии в течение 4-6 месяцев пациенты в среднем переориентировались на восстановление к ожидаемому базового уровня массы тела, исходя из данных о популяции со сверстниками по возрасту и полу.

В исследованиях до 9 месяцев наблюдалось общее среднее снижение на 1% в росте (снижение на 2% у детей в возрасте 7-11 лет и повышение в 0,3% у подростков (12-17 лет)) при лечении дулоксетином педиатрических пациентов.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке для защиты от влаги, в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Medochemie LTD (Central Factory)/Медокеми ЛТД (Центральный Завод).

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus/1-10 ул. Константинуполес, Лимассол, 3011, Кипр.

### **Источник инструкции**

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