

## **Состав**

*действующее вещество:* duloxetine;

1 капсула гастрорезистентна твердая содержит дулоксетина гидрохлорид, что эквивалентно дулоксетина 60 мг;

*вспомогательные вещества:* сахарные сферы, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, гипромеллозы фталат, триэтилцитрат, тальк.

## **Лекарственная форма**

Капсулы гастрорезистентни жесткие.

*Основные физико-химические свойства:* капсулы с серым непрозрачным корпусом и белым непрозрачным колпачком; маркировка: «DLX 60» на корпусе и колпачке капсулы.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, действующие на нервную систему. Психоаналептики.

Антидепрессанты. Код АТХ N06A X21.

## **Фармакодинамика**

Дулоксетин - это совмещенный 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**

При пероральном приеме дулоксетин хорошо всасывается. Максимальная концентрация достигается через 6 часов после приема препарата. Еды 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 (> 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 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. Итак, пациентам с хронической почечной недостаточностью следует назначать более низкую начальную дозу.

## **Показания**

Лечение большого депрессивного расстройства.

Лечение периферического нейропатической боли при диабете.

Лечение генерализованного тревожного расстройства.

## **Противопоказания**

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

Дулоксетин нельзя назначать вместе с неселективными необратимыми ингибиторами 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.

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

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

Симода не следует назначать пациентам с заболеваниями печени, поскольку это может вызвать печеночную недостаточность.

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

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

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

*Ингибиторы CYP1A2.* Поскольку CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременное применение дулоксетина с ингибиторами CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина. Флувоксамин (100 мг 1 раз в сутки), что является сильным ингибитором CYP1A2, снижает клиренс дулоксетина в плазме крови на 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.

*Препараты, действующие на ЦНС.* При назначении дулоксетина в комбинации с другими лекарственными средствами, действующими на ЦНС, особенно с подобным механизмом действия, включая алкоголь и седативные лекарственные средства (например, бензодиазепины, морфиномиметики, антипсихотики, фенобарбитал, седативные антигистаминные препараты), необходимо принять определенные меры предосторожности.

*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 Симода 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 Симода (см. Раздел «Особенности применения»).

*Серотонинергические агенты.* Редко сообщали о серотониновый синдром у пациентов, получавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИЗЗСН) вместе с серотонинергическими агентами. Нужно с осторожностью назначать препарат Симода в сочетании с

серотонинергическими средствами, 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*

*Препараты, которые метаболизируются с помощью CYP1A2.* Во время клинического изучения одновременного применения теofilлина, субстрата CYP1A2, с дулоксетинoм (60 мг 2 раза в сутки ежедневно) не выявлено значительного взаимного влияния на фармакокинетику.

*Препараты, которые метаболизируются с помощью CYP2D6.* Дулоксетин - умеренный ингибитор CYP2D6. При назначении дулоксетина в дозе 60 мг 2 раза в сутки с однократной дозой дезипрамина, который является субстратом CYP2D6, AUC дезипрамина увеличивается в 3 раза. Одновременное применение дулоксетина (40 мг 2 раза в сутки) увеличивает стационарный AUC тольтеродина (2 мг 2 раза в сутки) на 71%, но не влияет на фармакокинетику 5-гидроксильного метаболита, и никаких корректировок дозы не рекомендуется. С осторожностью рекомендуется применять препарат Симода вместе с лекарственными средствами, которые преимущественно метаболизируются CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты, 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 необходимо с осторожностью назначать вместе с пероральными антикоагулянтами и антикоагулянтами средствами в связи с возможным повышением риска 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 привело к клинически значимого изменения в INR 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 дулоксетин с фамотидином, не влияло на скорость или степень поглощения дулоксетина после введения 40 мг пероральной дозы.

*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.

*Препараты, содержащие траву зверобоя*

При совместном применении с Симода часто возникают побочные реакции.

### **Особенности применения**

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

Ни изучали возможность применения дулоксетина гидрохлорида пациентам в возрасте до 18 лет, и он не предназначен для этой возрастной группы.

*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.

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

*Артериальное давление и сердцебиение*. Дулоксетин ассоциируется с повышением артериального давления и клинически значимой артериальной гипертензией у некоторых пациентов. 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 Симода следует с осторожностью применять пациентам, чье состояние может быть поставлен под угрозу увеличением пульса или повышением артериального давления. Также нужно 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, необходимо решить вопрос об уменьшении дозы или постепенного прекращения его применения (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией не следует применять препарат Симода (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».

*Серотониновый синдром.* 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 СИОЗС, СИЗЗСН, трициклические антидепрессанты или триптаны), агенты, которые ухудшают метаболизм серотонина, такие как ингибиторы MAO, или антипсихотическими средствами, или с другими антагонистами допамина, которые могут влиять на серотонинергическую систему 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) 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 Симода 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 значительного 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.

Другие психические состояния, при которых назначается Симода, также могут быть ассоциированы с повышенным риском возникновения суицидальных явлений. Кроме того, эти психические состояния могут быть коморбидные, если они сопровождаются большим депрессивное расстройство. Таким образом, необходимо соблюдать одинаковых 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. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических испытаний антидепрессантов лекарственных средств при психических расстройствах показал повышенный риск суицидального поведения антидепрессантами по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет. Сообщалось о случаях суицидального мышления и суицидального поведения во время терапии дулоксетином или сразу после ее прекращения. Необходим тщательный контроль за пациентами, особенно по тем, кто находится в группе риска, в течение терапии, особенно на ранних этапах, а также следует осуществлять соответствующее изменение дозировки. 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*

Сообщалось о единичных случаях суицидального мышления и суицидального поведения во время терапии дулоксетином или сразу после ее окончания, как и

при приеме других лекарственных средств с подобным фармакологическим действием (антидепрессанты). Врачи должны информировать пациентов о необходимости сообщать о любых чувствах беспокойства.

*Геморрагии.* Сообщалось о кровотечениях, такие как синяки, пурпура и желудочно-кишечные кровотечения, с СИОЗС и СИЗЗСН, включая дулоксетин. Дулоксетин может увеличить риск послеродовых кровотечений (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). 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, дегидратированной пациентам и пациентам, получающим диуретики.

*Синдром отмены.* Симптомы синдрома отмены являются довольно частыми, 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»).

*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. У больных, у которых



развиваются эти симптомы, увеличение дозы может быть вредным.

*Гепатит/повышение уровня ферментов печени.* Сообщалось о случаях повреждения печени, включая серьезное повышение уровня ферментов печени (> 10-кратная верхняя граница нормы), гепатит и желтуху, связанные с применением дулоксетина (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 лекарственного средства Симода в дозировке 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 применяют различными торговыми марками по нескольким показаниям (диабетический нейропатический боль, большое депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство и стрессовое недержание мочи). Следует избегать применения нескольких таких лекарственных средств одновременно.

#### *Серьезные кожные реакции*

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

#### *Сексуальная дисфункция*

СИОЗС/СИЗЗСН могут вызвать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел «Побочные реакции»). Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции, когда симптомы продолжались, несмотря на прекращение приема СИОЗС/СИЗЗСН.

#### *Сахароза*

Препарат содержит сахарозу (в составе сахарной сфер) в качестве вспомогательного вещества, поэтому пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции, недостаточностью

сахараз-изомальтазы не следует применять препарат.

### **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. Применение препарата Симода ассоциируется с седацией и головокружением. Пациентам следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, таких как управление автотранспортом или другими механизмами, если они будут чувствовать седацию или головокружение.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *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 позволяют предположить, что применение СИОЗС в период беременности, особенно на поздних сроках беременности, может увеличить риск постоянной легочной гипертензии у новорожденных. Хотя исследования не проводили одновременно при легочной гипертензии и с приемом СИОЗС, однако потенциальный риск не может быть исключен ввиду его механизм действия (ингибирование обратного захвата серотонина).

Согласно данным 2 больших обсервационных исследований повышение общего риска возникновения больших врожденных пороков развития не предвидится (одно из исследований проводилось в США и включало 2500 человек, принимавших дулоксетин в первом триместре, а другое было проведено в ЕС и включало 1500 человек, принимавших дулоксетин в первом триместре). Анализ специфических пороков развития, таких как пороки развития сердца, показал неубедительные результаты.

В исследовании, проведенном в ЕС, влияние дулоксетина на организм матери на поздних сроках беременности (в любое время от 20 недели гестационного возраста и до родов) был связан с повышенным риском преждевременных родов (менее, чем в 2 раза, что соответствует примерно 6 дополнительным преждевременным родам на каждые 100 женщин, которые применяли дулоксетин на поздних сроках беременности). Большинство из них произошли в

период с 35 до 36 неделю беременности. В исследовании, проведенном в США, эта связь не отслеживалась.

Данные наблюдений указывают на повышенный риск (менее чем в 2 раза) послеродового кровотечения после воздействия дулоксетина за месяц до рождения (см. Раздел «Особенности применения»).

Как и в случае применения других серотонинергических лекарственных средств, симптомы отмены могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали дулоксетин. Симптомы отмены дулоксетина могут проявляться гипотонией, тремором, нервозностью, трудностями при кормлении, респираторным дистресс-синдромом и судорогами. Большинство случаев наблюдалось или при рождении или в течение нескольких дней после рождения. Симода следует принимать в период беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщины должны сообщать врачам, если забеременели или планируют беременность во время терапии.

#### *Период кормления грудью*

Дулоксетин очень слабо проникает в грудное молоко, что было подтверждено на примере 6 пациенток, способных к грудному вскармливанию, но которые не кормили грудью. По оценкам суточная доза, которую получает ребенок (мг/кг), составляла примерно 0,14% дозы, принятой матерью. Безопасность дулоксетина для младенцев неизвестна, поэтому прием лекарственного средства Симода в период грудного кормления не рекомендуется.

#### *Фертильность*

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

### **Способ применения и дозы**

#### *Большое депрессивное расстройство*

Начальная и рекомендованная поддерживающая доза составляет 60 мг 1 раз в сутки. Препарат принимать независимо от приема пищи. Дозы, превышающие 60 мг 1 раз в сутки, до максимальной 120 мг в сутки, разделенной на 2 приема, были оценены с точки зрения безопасности в клинических испытаниях. Однако нет клинических данных, свидетельствующих, что пациенты не реагируют на начальную рекомендуемую дозу, которая имеет преимущество над дозой высшего титра.

Терапевтический ответ обычно наблюдается после 2-4 недель лечения.

После устойчивого антидепрессивного эффекта рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев во избежание рецидива. У пациентов, для которых лечение дулоксетином было эффективным и у которых наблюдаются повторные эпизоды депрессивных расстройств, дальнейшее длительное лечение можно проводить в дозе от 60 до 120 мг в сутки.

### *Генерализованное тревожное расстройство*

Рекомендованная начальная доза для пациентов с генерализованным тревожным расстройством составляет 30 мг 1 раз в сутки. Препарат принимать независимо от приема пищи. Для пациентов с недостаточным ответом дозу нужно увеличить до 60 мг. У пациентов с сопутствующими большими депрессивными расстройствами начальные и поддерживающие дозы составляют 60 мг 1 раз в сутки (см. Также рекомендации по дозировке выше). Дозы до 120 мг в сутки были эффективными и были оценены с точки зрения безопасности в клинических исследованиях. Для пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг можно рассмотреть дозы до 90 мг или 120 мг в сутки. Повышение дозы должно основываться на клиническом и переносимости.

После усиления ответа на препарат рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев для предотвращения рецидива.

### *Периферическая нейропатическая боль при диабете*

Начальная и рекомендована поддерживающая доза составляет 60 мг в сутки. Препарат принимают независимо от приема пищи. Дозы, превышающие 60 мг 1 раз в сутки (до максимальной 120 мг в сутки), необходимо равномерно разделять на несколько приемов. Концентрация в плазме крови дулоксетина отражает большую индивидуальную вариабельность. Для пациентов, которые недостаточно реагируют на дозу 60 мг, могут быть эффективными более высокие дозы.

Ответ на лечение следует оценивать через 2 месяца. У пациентов с неадекватным начальной реакцией дополнительная реакция после этого периода вряд ли возможна.

Терапевтический эффект следует регулярно пересматривать (не реже 1 раза в 3 месяца).

### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов пожилого возраста исключительно на основе возраста доза не регулируется. Однако, как и с любыми лекарственными средствами, следует проявлять осторожность в отношении пациентов пожилого возраста, особенно при назначении капсул Симода в дозе 120 мг в сутки при большом депрессивном расстройстве, для которого данные ограничены.

#### *Печеночная недостаточность*

Капсулы Симода не назначать пациентам с заболеванием печени или печеночной недостаточностью.

#### *Почечная недостаточность*

Корректировать дозы не требуется для пациентов с легкой или умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин). Симода не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин).

#### *Прекращение лечения*

Необходимо избегать внезапного прекращения лечения. Дозу нужно постепенно уменьшать в течение периода не менее от одной до двух недель, чтобы уменьшить риск реакций отмены. Если симптомы отмены возникают после уменьшения дозы или после прекращения лечения, то можно восстановить применения препарата в ранее назначенных дозах. Впоследствии врач может продолжить снижение дозы, но более постепенно.

#### **Дети**

Симода не применяют для лечения детей и подростков (в возрасте до 18 лет).

#### **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, серотониновый синдром, судороги, рвота и тахикардия.

*Лечение при передозировке.* Специфические антидоты неизвестны. При появлении серотонинового синдрома необходимо специфическое лечение (ципрогептадин и/или контроль температуры). Нужно 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 для симптоматической терапии. 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.

Ниже приведены побочные реакции при приеме дулоксетина согласно данным, полученных 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:*

нечасто ларингит.

### *Со стороны эндокринной системы:*

редко гипотиреоз.

### *Со стороны иммунной системы:*

редко анафилактические реакции, повышенная чувствительность.

### *Со стороны метаболизма и питания:*

часто: снижение аппетита

нечасто гипергликемия (особенно у больных сахарным диабетом);

редко дегидратация, гипонатриемия, недостаточность АДГ 6.

### *Со стороны психики:*

часто: бессонница, ажитация, снижение либидо, тревожность, аномальные видения и аномальный оргазм;

нечасто: нарушения сна, бруксизм, дезориентация, апатия, суицидальные мышления 5, 7

редко мания, галлюцинации, агрессия и злобливость 4, суицидальное поведение 5, 7.

*Со стороны нервной системы:*

очень часто: головная боль, сонливость

часто: тремор, парестезии, головокружение, летаргия;

нечасто миоклония, акатизия 7, нервозность, расстройства внимания, летаргия, дискинезия, нарушения вкуса, синдром беспокойных ног, плохой сон

редко серотониновый синдром 6, судоми1, психомоторное беспокойство 6, экстрапирамидные расстройства 6.

*Со стороны органов зрения:*

часто: расплывчатое изображение;

нечасто мидриаз, нарушения зрения;

редко: глаукома.

*Со стороны органов слуха и равновесия:*

часто звон в ушах1;

нечасто вертиго, боль в ушах.

*Со стороны сердца:*

часто: сердцебиение;

нечасто тахикардия, суправентрикулярная аритмия, фибрилляция (преимущественно предсердная).

*Со стороны сосудов:*

часто: повышение артериального давления 3, приливы;

нечасто: артериальная гипертензия 3, 7, ортостатическая гипотензия 2, потеря сознания 2, ощущение холода в конечностях, обмороки;

редко гипертонический криз 3, 6.

*Со стороны дыхательной системы:*

часто: зевота;

нечасто ощущение сжатия в горле, носовое кровотечение;

редко интерстициальное заболевание легких 10 эозинофильная пневмония 6.

*Со стороны пищеварительной системы:*

очень часто тошнота, сухость во рту

часто: запор, диарея, рвота, диспепсия, метеоризм, боли в животе

нечасто: желудочно-кишечные кровотечения 7, гастроэнтерит, отрыжка, гастрит, дисфагия;

редко стоматит, неприятный запах во рту, наличие крови в кале, микроскопический колит 9.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

нечасто: повышенный уровень печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, основная фосфатаза), гепатит 3, острое поражение печени

редко желтуха 6, печеночная недостаточность 6.

*Со стороны кожи и ее производных:*

часто: повышенное потоотделение, сыпь,

нечасто ночное потение, контактный дерматит, крапивница, холодный пот, фотосенсибилизация, повышенная склонность к образованию синяков;

редко ангионевротический отек 6, синдром Стивенса-Джонсона 6;

очень редко кожный васкулит.

*Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:*

часто: костно-мышечная боль, мышечный спазм;

нечасто подергивания мышц, ощущение скованности мышц,

редко тризм.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:*



часто: дизурия, поллакиурия;

нечасто: задержка мочи, затрудненное начало мочеиспускания, никтурия, полиурия, снижение протекания мочи

редко аномальный запах мочи.

*Со стороны репродуктивной системы:*

часто: эректильная дисфункция, нарушение или задержка эякуляции;

нечасто менструальные расстройства, половые расстройства, гинекологические кровотечения, тестикулярный боль

редко симптомы менопаузы, галакторея, гиперпролактинемия, послеродовые кровотечения 6.

*Общие расстройства:*

часто: падение 8, утомляемость;

нечасто боль в груди 7 плохое самочувствие, ощущение холода, ощущение «мурашек», жажда, недомогание, ощущение жара, нарушение походки.

*Проведенные исследования:*

часто: снижение массы тела;

нечасто: увеличение массы тела, повышение уровня КФК, 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 злобность сообщали в начале лечения и после прерывания лечения.

5 О случаях суицидального мышления и суицидального поведения сообщали в начале лечения и сразу после прерывания лечения.

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

7 Статистически значимое по сравнению с плацебо.

8 Случаи падений были более частыми у пациентов пожилого возраста (в возрасте от 5 лет).

9 Установленная частота побочных реакций на основе данных всех клинических исследований.

10 Установленная частота побочных реакций, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

Прекращение терапии дулоксетином (особенно внезапное) 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 самоконтролируемыми, 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 «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

У 1 2 недельной острой фазе исследований дулоксетина у больных 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 5 2 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**

2 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 7 капсул гастрорезистентных твердых в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 4 блистера в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

БАЛКАНФАРМА-Дупница АД/BALKANPHARMA-DUPNITSA AD.

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

Ул. Самоковско шоссе 3, Дупница 2600, Болгария/3 Samokovsko Shosse Str., Dupnitsa 2600, Bulgaria.

### **Источник инструкции**

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