

## **Состав**

*действующее вещество:* duloxetine;

1 капсула содержит дулоксетина гидрохлорида эквивалентно дулоксетина 20 мг;

*вспомогательные вещества:* сахар сферический (нейтральные пеллеты), гипромеллоза, сахароза, тальк, триэтилцитрат, гипромеллозы ацетата сукцинат, аммиака раствор концентрированный, покрытие Opadry White 02A28361: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), тальк;

*состав капсулы:* желатин, индиго (Е 132), титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Капсулы кишечнорастворимые твердые.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы с непрозрачным корпусом синего цвета и непрозрачной крышечкой синего цвета, содержащие пеллеты от белого до желтоватого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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 стрессового недержания мочи у женщин, вероятно, связан с повышением уровней серотонина и норэпинефрина, что, в свою очередь, повышает стимуляцию полового нерва в области уретрального сфинктера. Таким образом, применение дулоксетина способствует укреплению тонуса уретры во время удержания мочи в мочевом пузыре, сопровождающееся физической нагрузкой.

## **Фармакокинетика**

При пероральном приеме дулоксетин хорошо всасывается. Максимальная концентрация достигается через 6 часов после приема препарата. Прием пищи

задерживает время абсорбции, время достижения максимальной концентрации увеличивается с 6 до 10 часов, при этом всасывание уменьшается (примерно на 11%).

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

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

*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 площади под кривой «концентрация-время» (AUC) по сравнению со здоровыми субъектами. Итак, пациентам с хронической почечной недостаточностью нужно применять более низкую начальную дозу.

## **Показания**

Лечение стрессового недержания мочи (СНС) от умеренной до тяжелой степени у женщин.

Препарат назначается взрослым.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к дулоксетину или к любым вспомогательным веществам препарата.

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.

Одновременное применение с неселективными необратимыми ингибиторами МАО (МАО) и применения дулоксетина по крайней мере в течение 14 дней после прекращения лечения ингибиторами МАО. Учитывая период полураспада

дулоксетина ингибиторы МАО нельзя применять по крайней мере в течение 5 дней после прекращения лечения дулоксетином.

Заболевания печени, это может привести к печеночной недостаточности.

Противопоказано детям из-за недостаточности данных относительно безопасности и эффективности применения дулоксетина этой возрастной категории пациентов.

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

*Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).*

Из-за риска возникновения серотонинового синдрома дулоксетин не следует применять в комбинации с неселективными необратимыми ингибиторами МАО или по крайней мере в течение 14 дней после прекращения лечения ингибиторами МАО. Учитывая период полураспада дулоксетина ингибиторы МАО нельзя применять по крайней мере в течение 5 дней после прекращения лечения дулоксетином.

*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%. В связи с этим препарат нельзя назначать вместе с ингибиторами CYP1A2.

*Препараты, действующие на центральную нервную систему.* Следует с осторожностью применять дулоксетин в комбинации с другими лекарственными средствами, действующими на центральную нервную систему, особенно с подобным механизмом действия, включая алкоголь и седативные лекарственные средства (например, бензодиазепины, морфинмиметики, нейролептики, фенобарбитал, седативные, антигистаминные препараты).

*Серотониновый синдром.* В редких случаях серотониновый синдром был зарегистрирован у пациентов, получавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) одновременно с серотонинергическими препаратами. Препарат не рекомендуется применять одновременно с серотонинергическими антидепрессантами, такими как СИОЗС; трициклическими антидепрессантами, такими как кломипрамин или амитриптилин, венлафаксин или триптаны, трамадол и триптофан.

*Влияние дулоксетина на другие лекарственные средства.*

*Препараты, которые метаболизируются с помощью CYP1A2.* Во время клинического изучения одновременного применения теофиллина, субстрата CYP1A2, с дулоксетином (60 мг 2 раза в сутки ежедневно) их фармакокинетики значительно не влияли друг на друга.

*Препараты, которые метаболизируются с помощью CYP2D6.* Дулоксетин - умеренный ингибитор CYP2D6. В случае применения 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 стационарный показатель AUC тольтероидина (2 мг 2 раза в сутки) на 71%, но не влияет на фармакокинетику 5-гидроксилметаболиту. В связи с этим в случае применения дулоксетина с ингибиторами CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты [ТЦА], такие как нортриптилин, амитриптилин, и имипрамин), имеющих узкий терапевтический индекс (например, флекаинид, пропafenон и метопролол), необходимо принять определенные меры предосторожности.

*Пероральные контрацептивы и другие стероидные лекарственные средства.* Результаты исследований *in vitro* показали, что дулоксетин не вызывает каталитическую активность CYP3A. Специфических исследований лекарственного взаимодействия *in vivo* не проводилось.

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

*Влияние других лекарственных средств на дулоксетин.*

*Антациды и антагонисты H<sub>2</sub>.* Совместное применение дулоксетина с алюминиевой и магнийсодержащих антацидами или фамотидином существенно не влияет на скорость и степень всасывания дулоксетина после введения его в дозе 40 мг.

*Индукторы CYP1A2.* Фармакокинетические исследования показали, что курильщики имеют почти на 50% ниже концентрацию дулоксетина в плазме по сравнению с некурящими.

## **Особенности применения**

### Предупреждение

Пациентам, склонным к суициду, во время лечения необходимо находиться под наблюдением, поскольку до наступления значительной ремиссии не исключена

возможность попытки суицида.

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

*Применение в сочетании с антидепрессантами.* Применение препарата в сочетании с антидепрессантами не рекомендуется.

*Препараты, содержащие траву зверобоя.* При совместном применении с дулоксетином возможны частые побочные реакции.

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

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

*Нарушение функции почек.* Увеличение плазменной концентрации дулоксетина встречаются у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью на гемодиализе (клиренс креатинина <30 мл/мин).

*Геморрагии.* Сообщалось о нескольких случаях геморрагии, в частности о пурпура, желудочно-кишечное кровотечение и кровоизлияние, при приеме СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина/норадреналина (ИОЗС), в том числе дулоксетина. Препарат следует с осторожностью применять пациентам, принимающим антикоагулянты и/или лекарственные средства, влияющие на функцию тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП] или ацетилсалициловая кислота [АСК]), а также больным со склонностью к кровотечениям.

*Синдром отмены.* Симптомы синдрома отмены являются довольно частыми, особенно при резком прекращении лечения. Прекращение лечения должно осуществляться в течение не менее 2 недель путем постепенного снижения дозы.

*Гипонатриемия.* Необходимо с осторожностью назначать больным с повышенным риском возникновения гипонатриемии: пожилым пациентам, лицам с синдромом недостаточности АДГ (СНАДГ), лицам с циррозом печени, пациентам, диуретики, при обезвоживании.

*Суицид.*

Были сообщения, что при длительном применении дулоксетина возможны проявления депрессии, связанной с повышенным риском суицидального мышления.

*Лекарственные средства, содержащие дулоксетин.* Необходимо избегать совместного применения с другими лекарственными средствами, содержащими дулоксетин.

*Повышение уровня ферментов печени.* Возможно возникновение значительного повышения уровня энзимов печени (в 10 раз больше нормы), поражение печени с холестазом. Чаще всего об этих явлениях сообщалось течение первых месяцев лечения. Повреждения печени чаще всего имеет гепатоцеллюлярный характер. Необходимо с осторожностью назначать дулоксетин пациентам, принимающим препараты, которые могут вызвать повреждение печени.

*Акатизия/психомоторное беспокойство.* Подобные проявления возникают в течение первых нескольких недель лечения. Повышение дозы препарата при таких проявлениях может ухудшить состояние пациента.

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

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

Во время лечения возможно возникновение седативного эффекта и головокружение, поэтому пациентам следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

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

Исследования по применению дулоксетина беременным проводили, поэтому в период беременности препарат не назначают. Как и при приеме других серотонинергических лекарственных средств, у младенцев могут наблюдаться

симптомы синдрома отмены, если иметь применяла дулоксетин перед родами. Симптомы синдрома отмены включают ортостатической гипотензии, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, затруднение глотания, сосания, дыхательные расстройства, эпилептические припадки. В большинстве случаев эти симптомы наблюдались сразу после рождения или в течение нескольких первых дней жизни. Необходимо рекомендовать женщинам сообщать врачу о том, что они забеременели или собираются забеременеть во время приема дулоксетина.

Применение препарата в период беременности рекомендуется только при условии, если ожидаемая польза для беременной превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью во время приема дулоксетина не рекомендуется.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза составляет 40 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи. После 2-4 недель лечения пациенты должны повторно пройти медицинское обследование для оценки эффективности терапии. Некоторые пациенты могут почувствовать улучшение в начале лечения при применении препарата в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель, прежде чем дозу будет увеличен до рекомендуемой - 40 мг 2 раза в сутки. Повышение дозы может снизить риск тошноты и головокружения.

Также можно применять капсулы с дозировкой 20 мг.

Сочетание применения препарата с тренировкой мышц тазового дна может быть более эффективным, чем лечение только дулоксетином. Рекомендуется рассмотреть вопрос о программе тренировки тазового дна.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Препарат нельзя назначать пациентам с заболеваниями печени.

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Коррекция дозы для пациентов со слабой и умеренной стадиями почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин) не требуется. Применение препарата пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) противопоказано.

*Пациенты пожилого возраста.* Следует применять с осторожностью пациентам пожилого возраста.

## Дети

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

## Передозировка

Данные о передозировке дулоксетина ограничены. Есть сообщения о случаях приема больших доз (до 5400 мг) дулоксетина. Сообщалось о летальных последствиях приема препарата в комбинации с другими лекарственными средствами или дулоксетина отдельно в дозе около 1000 мг. Симптомы передозировки (в случае приема с другими лекарственными средствами или дулоксетина отдельно) включали сонливость, кому, серотониновый синдром, эпилептические припадки, рвота и тахикардию.

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

Согласно данным исследований, чаще всего наблюдались такие побочные явления, как тошнота, сухость во рту, усталость, запор.

Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использованы следующую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ).

| Очень часто                 | Часто | Нечасто               | Редко                    | Очень редко |
|-----------------------------|-------|-----------------------|--------------------------|-------------|
| Со стороны иммунной системы |       |                       |                          |             |
|                             |       | гиперчувствительность | анафилактические реакции |             |

|                                |                                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                      |  |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Со стороны эндокринной системы |                                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                      |  |
|                                |                                                                         | гипотиреоз                                                              |                                                                                                                                                      |  |
| Со стороны метаболизма         |                                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                      |  |
|                                | снижение аппетита                                                       | дегидратация                                                            | Гипергликемия (особенно у больных сахарным диабетом), гипонатриемия, СНАДГ                                                                           |  |
| Со стороны психики             |                                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                      |  |
|                                | Бессонница, возбуждение, снижение либидо, тревожность, расстройства сна | Бруксизм, дезориентация, апатия, аномальные видения и аномальный оргазм | Суицидальный настрой, суицидальные мышления, мания, галлюцинации, агрессия и злобность                                                               |  |
| Со стороны нервной системы     |                                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                      |  |
|                                | Головная боль, головокружение, летаргия, сонливость, тремор, парестезии | Нервозность, расстройства внимания, нарушение вкуса, плохой сон         | Серотониновый синдром, судороги, миоклония, акатизия, психомоторное беспокойство, экстрапирамидные расстройства, дискинезия, синдром беспокойных ног |  |
| Со стороны органов зрения      |                                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                      |  |
|                                | расплывчатое изображение                                                | Мидриаз, нарушения зрения, сухость глаз                                 | Глаукома                                                                                                                                             |  |
| Со стороны органов слуха       |                                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                      |  |
|                                | Вертиго                                                                 | Звон в ушах, боль в ушах                                                |                                                                                                                                                      |  |
| Со стороны сердечной системы   |                                                                         |                                                                         |                                                                                                                                                      |  |

|                                                   |                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                |  |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                   |                                               | Сердцебиение,<br>тахикардия                                                                                                                  | Суправентри-<br>кулярный аритмия,<br>фибрилляция, чаще<br>предсердная                          |  |
| Со стороны сосудистой системы                     |                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                |  |
|                                                   | гипертензия<br>гиперемия                      | Потеря сознания,<br>повышение<br>артериального<br>давления                                                                                   | Гипертонический<br>криз,<br>ортостатическая<br>гипотензия,<br>ощущение холода в<br>конечностях |  |
| Со стороны дыхательной системы                    |                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                |  |
|                                                   |                                               | зевота                                                                                                                                       | Ощущение сжатия в<br>горле, носовое<br>кровотечение                                            |  |
| Со стороны пищеварительного тракта                |                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                |  |
| Тошнота<br>(22,8%),<br>сухость во<br>рту (12,1%), | Диарея, рвота,<br>диспепсия, боль<br>в животе | Желудочно-кишечные<br>кровотечения 7,<br>гастроэнтерит,<br>стоматит, отрыжка,<br>гастрит, метеоризм,<br>неприятный запах изо<br>рта          | Наличие крови в<br>кале                                                                        |  |
| Со стороны пищеварительной системы                |                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                |  |
|                                                   |                                               | Повышенный уровень<br>печеночных<br>ферментов (АлАТ,<br>аспартаттрансаминазы,<br>основная фосфатаза),<br>гепатит, острое<br>поражение печени | Желтуха,<br>печеночная<br>недостаточность                                                      |  |
| Со стороны кожи                                   |                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                |  |

|                                      |                          |                                                                                                                          |                                                                        |  |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--|
|                                      | повышенное потоотделение | Высыпания, ночная потливость, контактный дерматит, крапивница, холодный пот, повышенная склонность к образованию синяков | Ангioneвротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация |  |
| Со стороны костно-мышечной системы   |                          |                                                                                                                          |                                                                        |  |
|                                      |                          | Костно мышечная боль, мышечный спазм, ощущение скованности мышц, тризм                                                   | подергивания мышц                                                      |  |
| Со стороны мочевыделительной системы |                          |                                                                                                                          |                                                                        |  |
|                                      |                          | Затрудненное начало мочеиспускания, дизурия, никтурия аномальный запах мочи                                              | Задержка мочи, полиурия, снижение тока мочи                            |  |
| Со стороны репродуктивной системы    |                          |                                                                                                                          |                                                                        |  |
|                                      |                          | Гинекологические кровотечения, симптомы менопаузы                                                                        | Менструальные расстройства, галакторея, гиперпролактинемия             |  |
| Общие расстройства                   |                          |                                                                                                                          |                                                                        |  |
| Утомляемость (10,9%)                 | Астения, лихорадка       | Боль в груди; падения; плохое самочувствие, ощущение холода, жажда, недомогание, ощущение жара                           | нарушение походки                                                      |  |
| Проведенные исследования             |                          |                                                                                                                          |                                                                        |  |
|                                      |                          | Снижение массы тела, увеличение массы тела, повышение уровня холестерина в крови, повышение уровня КФК                   | Повышение уровня калия в крови                                         |  |

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

#### *Почечная недостаточность.*

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

У пациентов с диабетической невропатическими болями при приеме препарата наблюдалось незначительное увеличение уровня глюкозы натощак, а также повышение уровня холестерина.

#### *Гепатит/повышение уровня печеночных ферментов.*

Сообщалось о случаях повреждения печени, включали значительное повышение уровня печеночных ферментов (увеличение в 10 раз больше нормы), гепатит и желтуху. Большинство этих явлений наблюдалось в течение первого месяца лечения. Наиболее частый вариант печеночного повреждения - гепатоцеллюлярный. Дулоксетин необходимо с осторожностью назначать пациентам, принимающим лекарственные средства, которые могут вызвать повреждение печени.

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

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

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

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Нобел Илач Санаи Ве Тиджарет А.Ш.

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

Квартал Санкаклар, пр. Эски Акчакоджа, № 299, 81 100 м. Дюздже, Турция

**Источник инструкции**

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