

Состав

действующее вещество: duloxetine;

1 капсула содержит дулоксетина гидрохлорида эквивалентно дулоксетина 40 мг;

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

состав капсулы: желатин, индиго (E 132), железа оксид красный (E 172), железа оксид желтый (E 172), титана диоксид (E 171).

Лекарственная форма

Капсулы кишечнорастворимые твердые.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с непрозрачным корпусом оранжевого 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 тольтеродина (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 H₂. 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.

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