

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДУЛОКСИН®
(DULOXIN)

Склад:

діюча речовина: дулоксетину гідрохлорид;

1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000, тальк, цукроза, гідроксидипропілметилцелюлози ацетату сукцинат, триетилцитрат;

тверда желатинова капсула № 3 (для капсул 30 мг);

склад оболонки капсули: титану діоксид (Е 171), індигодин синій (Е 132), желатин;

тверда желатинова капсула № 1 (для капсул 60 мг);

склад оболонки капсули: титану діоксид (Е 171), індигодин синій (Е 132), хіноліновий жовтий (Е 104), еритрозин червоний (Е 127), желатин.

Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

30 мг: тверда желатинова капсула № 3, кришечка синього кольору, корпус білого кольору. Вміст капсули – пелети білого або майже білого кольору;

60 мг: тверда желатинова капсула № 1, кришечка синього кольору, корпус кольору слонової кістки. Вміст капсули – пелети білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну (5-HT) і норадреналіну (NA). Він незначною мірою інгібує зворотне захоплення дофаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими, дофаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Дулоксетин залежно від дози підвищує позаклітинні рівні серотоніну та норадреналіну в різних ділянках мозку тварин.

Фармакодинамічні ефекти

Дулоксетин нормалізує больовий поріг. Вважається, що інгібіторна дія дулоксетину є результатом потенціювання низхідних шляхів пригнічення болю в центральній нервовій системі.

Клінічна ефективність та безпека

Великий депресивний розлад (ВДР): ефективність дулоксетину була продемонстрована в дослідженнях з вивчення впливу фіксованих доз лікарського засобу у дорослих пацієнтів з великим депресивним розладом. Дулоксетин продемонстрував статистичну перевагу над плацебо. Показники відповіді та ремісії також були статистично значно вищими при застосуванні дулоксетину порівняно з плацебо.

У дослідженні, де вивчали ефективність дулоксетину для профілактики рецидивів, було встановлено, що лікарський засіб має статистично значущу перевагу порівняно з плацебо. Пацієнти з рецидивуючим ВДР, які отримували дулоксетин, мали значно довший період без симптомів порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

Дослідження ефективності дулоксетину у пацієнтів літнього віку з депресією (≥ 65 років) показало статистично значущу різницю порівняно з плацебо.

Генералізований тривожний розлад (ГТР): у клінічних дослідженнях дулоксетин продемонстрував статистично значущу перевагу над плацебо при його застосуванні в гострому періоді та з метою профілактики рецидивів у дорослих пацієнтів з ГТР.

Показники відповіді та ремісії також були вищими при застосуванні дулоксетину порівняно з плацебо.

У дослідженні з вивчення профілактики рецидивів у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) з ГТР була доведена ефективність застосування дулоксетину порівняно з плацебо. При цьому ефективність та безпека дулоксетину у пацієнтів літнього віку були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів молодшого віку.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль. Ефективність дулоксетину була встановлена у дослідженнях з вивчення лікування діабетичного нейропатичного болю.

Дулоксетин значно зменшував біль порівняно з плацебо. Ефект у деяких пацієнтів був очевидним на першому тижні лікування.

У цих же дослідженнях також аналізували виникнення у пацієнтів відчуття сонливості під час лікування. Серед пацієнтів, які не відчували сонливості, клінічна відповідь спостерігалася частіше у разі застосування дулоксетину, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

Діти

Застосування дулоксетину у пацієнтів віком до 7 років не досліджувалось. Дослідження, що проводилося із залученням дітей віком від 7 до 17 років із ВДР, показало, що результати лікування дулоксетином та в контрольній групі статистично не відрізнялися від плацебо.

Припинення лікування через побічні ефекти було вищим у пацієнтів, які приймали дулоксетин, порівняно з тими, хто отримував флуоксетин, переважно через нудоту. Також при застосуванні дулоксетину повідомлялося про суїцидальну поведінку.

Лікування дулоксетином продемонструвало статистично більш значуще покращання стану пацієнтів з ГТР.

Дулоксетин не продемонстрував ефективності щодо зменшення болю, що оцінювався за вимірюванням первинного результату за кінцевою точкою середнього балу болю за Коротким опитувальником болю (BPI).

Фармакокінетика.

Дулоксетин застосовується як єдиний енантіомер. Дулоксетин активно метаболізується за допомогою окислювальних ферментів (CYP1A2 і поліморфним CYP2D6) з подальшою кон'югацією. Фармакокінетика дулоксетину демонструє велику міжіндивідуальну варіабельність (зазвичай 50-60 %) частково через стать, вік, куріння та статус метаболізатора CYP2D6.

Всмоктування. При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 6 годин після прийому лікарського засобу. Абсолютна пероральна біодоступність дулоксетину становила від 32 % до 80 % (середнє значення 50 %). Вживання їжі затримує час абсорбції, час досягнення C_{max} збільшується із 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно на 11 %). Ці зміни не мають клінічного значення.

Розподіл. Приблизно 96 % дулоксетину зв'язується з білками плазми крові людини. Дулоксетин зв'язується як з альбуміном, так і з альфа₁-кислим глікопротеїном. Порушення функції нирок або печінки не впливає на зв'язування з білками крові.

Метаболізм. Дулоксетин активно метаболізується, а метаболіти виводяться переважно із сечею. Обидва цитохроми P450-2D6 і 1A2 каталізують утворення двох основних метаболітів глюкуронідного кон'югату 4-гідроксидулоксетину та сульфатного кон'югату 5-гідрокси, 6-метоксидулоксетину. Згідно з дослідженнями *in vitro*, циркулюючі метаболіти дулоксетину вважаються фармакологічно неактивними. Фармакокінетика дулоксетину у пацієнтів, які є повільними метаболізаторами щодо CYP2D6, окремо не досліджувалася. Обмежені дані свідчать про те, що рівні дулоксетину у плазмі крові у цих пацієнтів вищі.

Виведення. Період напіввиведення дулоксетину коливається від 8 до 17 годин (у середньому становить 12 годин). Після перорального прийому уявний плазмований кліренс дулоксетину коливається від 33 до 261 л/год (у середньому 101 л/годину).

Особливі групи пацієнтів

Стать. Фармакокінетичні відмінності були виявлені між чоловіками та жінками (уявний плазмований кліренс приблизно на 50 % нижчий у жінок). Виходячи з перекриття діапазону кліренсу, фармакокінетичні відмінності, зумовлені статтю, не є обґрунтованими щодо застосування нижчої дози для пацієнтів жіночої статі.

Вік. Фармакокінетичні відмінності були виявлені між жінками молодшого віку та жінками літнього віку (≥ 65 років) (AUC збільшується приблизно на 25 %, а період напіввиведення приблизно на 25 % довший у жінок літнього віку), хоча величина цих змін недостатня, щоб обґрунтувати коригування дози. Як загальна рекомендація, слід бути обережними при лікуванні пацієнтів літнього віку (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалось подвійне збільшення концентрації дулоксетину і площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями. Фармакокінетичні дані щодо застосування дулоксетину у пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок обмежені.

Печінкова недостатність. Помірна печінкова недостатність (клас В за Чайлдом-П'ю) впливала на фармакокінетику дулоксетину. Порівняно зі здоровими особами уявний плазмовий кліренс дулоксетину був на 79 % нижчим, уявний кінцевий період напіввиведення був у 2,3 раза довшим, а AUC була у 3,7 раза вища у пацієнтів із помірною печінковою недостатністю. Фармакокінетику дулоксетину та його метаболітів не вивчали у пацієнтів з легкою або тяжкою печінковою недостатністю.

Матері, які годують груддю. Розподіл дулоксетину вивчали у жінок, які годують груддю, у яких минуло щонайменше 12 тижнів після пологів. Дулоксетин виявляється в грудному молоці, і рівноважна концентрація в грудному молоці становить приблизно одну чверть концентрації у плазмі крові. Кількість дулоксетину в грудному молоці становить приблизно 7 мкг/добу при застосуванні 40 мг двічі на добу. Лактація не впливала на фармакокінетику дулоксетину.

Діти. Фармакокінетику дулоксетину у пацієнтів дитячого віку від 7 до 17 років із великим депресивним розладом після перорального прийому від 20 до 120 мг один раз на добу характеризували за допомогою аналізу популяційного моделювання на основі даних трьох досліджень. Розраховані на моделі рівноважні концентрації дулоксетину у плазмі крові у дітей були переважно в межах діапазону концентрацій, що спостерігався у дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великих депресивних розладів.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованих тривожних розладів.

Лікарський засіб Дулоксин® призначений для дорослих пацієнтів.

Для додаткової інформації див. розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського

засобу.

Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО) протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність.

Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Особливості застосування»).

Розпочинати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори моноаміноксидази (ІМАО). Через ризик виникнення серотонінового синдрому дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з неселективними незворотними ІМАО або протягом 14 днів після припинення їх застосування. Зважаючи на період напіввиведення дулоксетину, застосування ІМАО слід розпочати не раніше, ніж через 5 днів після припинення застосування дулоксетину (див. розділ «Протипоказання»).

Комбіноване застосування дулоксетину із селективними зворотними ІМАО, такими як моклобемід, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Антибіотик лінезолід – це зворотний неселективний ІМАО, його не слід призначати пацієнтам, які застосовують дулоксетин (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP1A2. Оскільки CYP1A2 бере участь в обміні дулоксетину, одночасне застосування дулоксетину із сильними інгібіторами CYP1A2, ймовірно, призведе до збільшення концентрації дулоксетину. Флувоксамін (100 мг 1 раз на добу), що є сильним інгібітором CYP1A2, зменшує кліренс дулоксетину у плазмі крові приблизно до 77 % і збільшує AUC 0-t у 6 разів. Тому дулоксетин не слід вводити у комбінації із сильними інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що діють на ЦНС. Ризик застосування дулоксетину в комбінації з іншими лікарськими засобами, що впливають на ЦНС, систематично не оцінювали, окрім випадків, згаданих у цьому розділі. Отже, слід проявляти обережність, приймаючи дулоксетин у комбінації з іншими лікарськими засобами або речовинами, що чинять центральну дію, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфіноміметики, антипсихотичні лікарські засоби, фенobarбітал та седативні антигістамінні лікарські засоби).

Серотонінергічні лікарські засоби. У рідкісних випадках серотоніновий синдром відзначається у пацієнтів при застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну/

інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗС/ІЗЗНС) разом із серотонінергічними засобами. Рекомендується дотримуватися обережності, якщо дулоксетин застосовувати одночасно з серотонінергічними засобами, такими як СІЗЗС, ІЗЗНС, з трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, з ІМАО, такими як моклобемід або лінезолід, звіробій (*Hypericum perforatum*) або триптани, трамадол, петидин та триптофан (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив дулоксетину на інші лікарські засоби

Ліки, що метаболізуються за допомогою CYP1A2. Фармакокінетика теофіліну, субстрату CYP1A2, суттєво не впливає на прийом разом із дулоксетином (60 мг 2 рази на добу).

Ліки, що метаболізуються за допомогою CYP2D6. Дулоксетин є помірним інгібітором CYP2D6. При застосуванні дулоксетину в дозі 60 мг 2 рази на добу із разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, АUC дезипраміну збільшується у 3 рази.

Одночасне застосування дулоксетину (40 мг 2 рази на добу) збільшує стаціонарний стан (АUC) толтеродину (2 мг 2 рази на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику його активного 5-гідроксил метаболіту та не потребує регулювання дози.

З обережністю рекомендується застосовувати дулоксетин одночасно з лікарськими засобами, які переважно метаболізуються за допомогою CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти, такі як нортриптилін, амітриптилін та іміпрамін), особливо якщо вони мають вузький терапевтичний індекс (флакаїлід, пропafenон і метопролол).

Пероральні контрацептиви та інші стероїдні засоби. Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що дулоксетин не стимулює каталітичну активність CYP3A. Специфічні дослідження взаємодії лікарського засобу *in vivo* не проводились.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин з обережністю слід призначати разом із пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з потенційним підвищенням ризику виникнення кровотечі через фармакодинамічну взаємодію. Крім того, було зафіксовано збільшення показників міжнародного нормалізованого індексу (МНІ), коли пацієнти разом із дулоксетином отримували варфарин. Проте одночасне введення дулоксетину та варфарину в стаціонарних умовах здоровим добровольцям у рамках дослідження клінічної фармакології не призвело до клінічно значущої зміни в МНІ порівняно з початковим рівнем або у фармакокінетиці

R- чи S-варфарину.

Вплив інших ліків на дулоксетин

Антациди та антагоністи H₂. Прийом дулоксетину разом з антацидами, що містять алюміній і магній, або з фамотидином не впливає на швидкість або ступінь поглинання дулоксетину після введення 40 мг перорально.

Індуктор CYP1A2. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що у курців майже на 50 % нижча концентрація дулоксетину у плазмі крові порівняно з тими, хто не палить.

Особливості застосування.

Манія та епілептичні напади

Дулоксетин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з манією в анамнезі або діагнозом біполярного розладу та/або епілептичних нападів.

Мідріаз

Були описані випадки мідріазу у зв'язку з прийомом дулоксетину, тому слід з обережністю застосовувати дулоксетин пацієнтам із підвищеним внутрішньоочним тиском або з ризиком гострої вузькокутової глаукоми.

Артеріальний тиск і відчуття серцебиття

У деяких пацієнтів прийом дулоксетину асоціюється з підвищенням артеріального тиску та клінічно значущою артеріальною гіпертензією. Це може бути пов'язано з норадренергічним ефектом дулоксетину. Повідомляли про випадки гіпертонічного кризу при прийомі дулоксетину, особливо у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Пацієнтам із відомою артеріальною гіпертензією та/або іншою серцевою недостатністю рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску, особливо протягом першого місяця лікування. Дулоксетин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, чия основна патологія може бути скомпрометована підвищенням частоти серцевих скорочень або артеріального тиску. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин з лікарськими засобами, що можуть погіршити його метаболізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для пацієнтів, у яких спостерігається стійке підвищення артеріального тиску під час прийому дулоксетину, слід розглянути можливість зменшення дози або поступової відміни лікарського засобу (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування дулоксетином пацієнтів із нестабільною артеріальною гіпертензією не слід розпочинати (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність

Підвищена концентрація дулоксетину у плазмі крові спостерігається у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю при гемодіалізі (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю див. розділ «Протипоказання». Для пацієнтів з легкою або середньою нирковою недостатністю див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Серотоніновий синдром/злюкисний нейролептичний синдром

Як і при застосуванні інших серотонінергічних агентів, серотоніновий синдром або злюкисний нейролептичний синдром (ЗНС), потенційно небезпечний для життя стан, може виникнути при лікуванні дулоксетином, особливо при одночасному застосуванні з іншими серотоніновими агентами (включаючи СИЗС, ІЗЗСН, трициклічні антидепресанти або триптани), з агентами, що погіршують метаболізм серотоніну, такі як інгібітори MAO, або з антипсихотичними лікарськими засобами або іншими антагоністами дофаміну, що можуть впливати на серотонінергічні нейромедіаторні системи (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану пацієнта (наприклад, збудження, галюцинації, кома), нестабільність вегетативної нервової системи (наприклад, тахікардія, «лабільний» артеріальний тиск, гіпертермія), відхилення з боку нервово-м'язової системи (наприклад, гіперрефлексія, відсутність координації) та/або симптоми з боку травного тракту (наприклад, нудота, блювання, діарея). Серотоніновий синдром у найтяжчій формі може нагадувати ЗНС, що включає гіпертермію, ригідність м'язів, підвищення рівня креатинінази в сироватці крові, нестабільність вегетативної нервової системи з можливими швидкими коливаннями життєвих показників та змінами психічного

статусу.

Якщо супутнє лікування дулоксетином та іншими серотонінергічними/нейролептичними лікарськими засобами, які можуть вплинути на серотонінергічні та/або дофамінергічні нейромедіаторні системи, клінічно виправдано, то рекомендується ретельне спостереження за пацієнтами, особливо на початку лікування та при збільшенні дози.

*Звіробій (*Hypericum perforatum*)*

Небажані реакції можуть виникати частіше при одночасному застосуванні дулоксетину та рослинних лікарських засобів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Суїцид

Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад.

Депресію пов'язують з підвищеним ризиком виникнення думок про заповдіння собі каліцтв та про суїцид (суїцидальні прояви). Ризик зберігається до настання істотної ремісії. Оскільки поліпшення протягом перших декількох тижнів лікування або довше може не наступити, пацієнти повинні перебувати під пильним контролем до настання поліпшення. За даними загального клінічного досвіду відомо, що ризик суїциду може збільшитися на ранніх стадіях одужання.

Інші психічні розлади, для лікування яких показаний дулоксетин, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних проявів. Крім того, ці стани можуть супроводжувати великий депресивний розлад. Тому запобіжні заходи для пацієнтів з основним депресивним розладом слід застосовувати для пацієнтів з іншими психічними розладами.

Пацієнти із суїцидальними проявами в анамнезі або пацієнти, які демонструють значною мірою суїцидальні думки до початку лікування, мають підвищений ризик виникнення суїцидальних думок або суїцидальної поведінки і під час лікування повинні знаходитися під пильним спостереженням. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень застосування антидепресантів при порушенні психіки показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів, порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Повідомляли про випадки суїцидальних ідей та поведінки під час лікування дулоксетином або одразу після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Уважне спостереження за пацієнтами, особливо за тими, які належать до групи високого ризику, повинно проводитися разом із медикаментозним лікуванням, особливо на ранній стадії лікування та після зміни дози лікарського засобу. Пацієнти та особи, які здійснюють догляд за ними, повинні бути проінформовані про необхідність виявляти розвиток будь-якого клінічного погіршення, виникнення суїцидальної поведінки або думок та незвичних змін у поведінці, а також про необхідність звернення за медичною допомогою одразу ж у випадку появи цих симптомів.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль.

Повідомляли про поодинокі випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після її завершення, як і при прийомі інших лікарських засобів із подібною фармакологічною дією (антидепресанти). Що стосується факторів ризику суїцидальності при депресії, див. розділ вище. Лікарі повинні заохочувати пацієнтів повідомляти про будь-які тривожні думки або почуття у будь-який час.

Застосування дітям та підліткам віком до 18 років

Дулоксетин не слід застосовувати при лікуванні дітей віком до 18 років. Суїцидальна поведінка (спроби самогубства і суїцидальні думки) та ворожнеча (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) частіше спостерігалися у клінічних випробуваннях з участю дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо.

Кровотеча

Зафіксовано порушення гемостазу, такі як екхімоз, пурпура та шлунково-кишкові кровотечі, при застосуванні СИЗС та ІЗСН, включаючи дулоксетин. Дулоксетин може збільшити ризик виникнення післяпологової кровотечі (див. підрозділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Пацієнти, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, які, як відомо, впливають на функцію тромбоцитів (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби або ацетилсаліцилова кислота), та пацієнти з відомим геморагічним діатезом повинні дотримуватися обережності.

Гіпонатріємія

Гіпонатріємію було зареєстровано у пацієнтів при лікуванні дулоксетином, включаючи випадки з рівнем натрію в сироватці крові нижче 110 ммоль/л. Гіпонатріємія може бути пов'язана із синдромом порушення секреції антидіуретичного гормону. Більшість випадків гіпонатріємії спостерігались у пацієнтів літнього віку, особливо у зв'язку з недавньою історією або станом, що спричиняє зміну балансу рідини. Пацієнтам з підвищеним ризиком гіпонатріємії (пацієнти літнього віку, пацієнти з цирозом та дегідратацією, пацієнти, які приймають діуретики) слід дотримуватися обережності.

Припинення лікування

Після припинення лікування (особливо після раптового припинення) часто виникають симптоми відміни (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях небажані події, що спостерігалися при раптовому припиненні лікування, виникали приблизно у 45 % пацієнтів, які приймали дулоксетин, і у 23 % пацієнтів, які приймали плацебо. Ризик виникнення симптомів відміни, який спостерігається при СИЗС та ІЗСН, може залежати від декількох факторів, включаючи тривалість лікування та дозу лікарського засобу, а також швидкість зниження дози. Небажані реакції, які виникають найчастіше, наведені в розділі «Побічні реакції». Зазвичай ці симптоми мають легкий та середній ступінь тяжкості, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими за інтенсивністю. Зазвичай симптоми відміни виникають протягом перших декількох днів після припинення лікування, але надходили поодинокі повідомлення про виникнення таких симптомів у пацієнтів, які через неуважність пропускали прийом дози лікарського засобу. Загалом, ці симптоми минають самостійно протягом двох тижнів, хоча у деяких пацієнтів вони можуть тривати довше

(від 2–3 місяців). Отже, під час припинення лікування необхідно поступово знижувати дозу дулоксетину протягом щонайменше двох тижнів залежно від потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку

Дані щодо застосування 120 мг дулоксетину пацієнтам літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені. Тому слід проявляти обережність при лікуванні людей літнього віку з максимальним дозуванням (див. розділи «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»).

Акатизія/психомоторне збудження

Застосування дулоксетину було пов'язане з розвитком акатизії, що характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним збудженням та необхідністю часто рухатися і супроводжується нездатністю сидіти або стояти на місці. Це явище більш імовірно відбувається протягом перших декількох тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози лікарського засобу може завдати шкоди здоров'ю.

Лікарські засоби, що містять дулоксетин

Дулоксетин застосовується під різними торговельними марками за різними показаннями до застосування (лікування діабетичного нейропатичного болю, великого депресивного розладу, генералізованого тривожного розладу та стресового нетримання сечі). Слід уникати застосування кількох із цих лікарських засобів одночасно.

Гепатит/підвищення рівня печінкових ферментів

Випадки ураження печінки, в тому числі значне підвищення рівня ферментів печінки (>10 разів верхньої межі норми), гепатит і жовтяниця були зареєстровані при застосуванні дулоксетину (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із них виникали протягом перших місяців лікування. Ушкодження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть спричинити ушкодження печінки.

Статева дисфункція

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС)/інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (ІЗЗСН) можуть спричиняти симптоми статевої дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Були повідомлення про тривалу статеву дисфункцію, при якій симптоми зберігалися, незважаючи на припинення дії СИЗС/ІЗЗСН.

Сахароза

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність при рівнях системної експозиції (AUC) дулоксетину нижче, ніж максимальний рівень клінічної експозиції.

У дослідженнях з вивчення впливу дулоксетину на плід під час I триместру вагітності не було отримано переконливих результатів стосовно підвищеного ризику серйозних специфічних вроджених вад розвитку, зокрема – вад серця.

Відомо, що застосування дулоксетину на пізніх термінах вагітності (у будь-який час від

20 тижнів вагітності до пологів) було пов'язано з підвищеним ризиком передчасних пологів.

Дані спостережень свідчать про підвищений ризик (менше ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі у разі застосування дулоксетину протягом місяця до пологів.

Епідеміологічні дані показали, що застосування СИЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, може збільшити ризик розвитку персистуючої легеневої гіпертензії у новонароджених (ПЛГН).

Хоча у жодних дослідженнях не досліджували зв'язок ПЛГН з лікуванням із застосуванням СИЗС, цей потенційний ризик не можна виключити для дулоксетину, беручи до уваги відповідний механізм дії (інгібування зворотного захоплення серотоніну).

Як і при прийомі інших серотонінергічних лікарських засобів, у немовлят можуть спостерігатися симптоми синдрому відміни, якщо мати застосовувала дулоксетин перед пологами. Симптоми синдрому відміни, що спостерігаються при застосуванні дулоксетину, включають гіпотонію, тремор, підвищену нервову збудливість, утруднення ковтання, пригнічене дихання та епілептичні напади. У більшості випадків ці симптоми спостерігалися одразу після народження або протягом кількох перших днів життя.

Дулоксетин слід застосовувати у період вагітності лише у випадку, якщо очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. Жінкам під час прийому дулоксетину необхідно повідомляти лікарю про вагітність або якщо жінка планує вагітність.

Годування груддю

За даними дослідження, проведеного у шести лактуючих матерів, які не годували своїх дітей, дулоксетин дуже слабо екскретується у грудне молоко в організмі людини. Встановлена доза для дитини з розрахунку міліграм на кілограм маси тіла становить 0,14 % від материнської дози (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпека застосування дулоксетину у дітей невідома, тому годування груддю під час прийому дулоксетину не рекомендується.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах дулоксетин не впливав на чоловічу фертильність, а вплив у жінок спостерігався лише у дозах, що спричиняють токсичну дію на організм матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Дулоксетин може бути пов'язаний із появою седації та запаморочення. Тому при виникненні седації або запаморочення пацієнти повинні уникати потенційно небезпечних робіт, таких як водіння або експлуатація машин.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Дулоксетин призначений для перорального застосування.

Дози

Великий депресивний розлад

Початкова та рекомендована підтримувальна доза - 60 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. Дозування понад 60 мг 1 раз на добу до максимальної дози 120 мг на добу були оцінені з точки зору безпеки у рамках клінічних випробувань. Проте немає клінічних даних про те, що пацієнти, які не реагують на початкову рекомендовану дозу, можуть отримати користь від підвищення дози.

Терапевтичний результат зазвичай спостерігається через 2-4 тижні лікування.

Після консолідації антидепресивної відповіді рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців, щоб уникнути рецидивів. У пацієнтів, які реагують на дулоксетин та з анамнезом попередніх повторних серйозних епізодів депресії можна розглянути подальше тривале лікування у дозі 60-120 мг на добу.

Генералізовані тривожні розлади

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з генералізованим тривожним розладом становить 30 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. У пацієнтів з недостатньою реакцією доза повинна бути збільшена до 60 мг, що є звичайною підтримувальною дозою у більшості пацієнтів.

У пацієнтів із супутнім синдромом великого депресивного розладу як початкова, так і підтримувальна доза становить 60 мг 1 раз на добу (див. рекомендації щодо дозування вище).

Дози до 120 мг на добу, як було показано, ефективні, оцінюються з точки зору безпеки у клінічних випробуваннях. Тому для тих пацієнтів, у яких недостатня реакція на дозу 60 мг, можна розглянути підвищення дози до 90 або 120 мг. Підвищення дози повинно базуватися на клінічній відповіді та переносимості.

Після консолідації відповіді рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців, щоб уникнути рецидивів.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль

Початкова та рекомендована підтримувальна доза - 60 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. Застосування лікарського засобу понад 60 мг 1 раз на добу до максимальної дози 120 мг на добу, що приймали у рівномірно розподілених дозах, оцінювали з точки зору безпеки у клінічних випробуваннях. Концентрація дулоксетину у плазмі крові демонструє велику індивідуальну мінливість (див. розділ «Фармакокінетика»). Отже, деякі пацієнти, які недостатньо реагують на дози 60 мг, можуть отримувати вищу дозу.

Результат лікування слід оцінити через 2 місяці. У пацієнтів з неадекватною початковою реакцією додаткова реакція після цього часу навряд чи можлива.

Терапевтичну користь слід повторно оцінювати (принаймні кожні 3 місяці) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку не рекомендується регулювати дози лише на основі віку. Проте слід бути обережними при лікуванні людей літнього віку, особливо при застосуванні дулоксетину в дозі 120 мг на добу при великому депресивному розладі або ГТР, для яких дані обмежені (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Дулоксетин не слід застосовувати пацієнтам із захворюваннями печінки, що можуть спричинити печінкову недостатність (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

Ниркова недостатність

Для пацієнтів з легким або середнім ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) корекція дози не потрібна. Дулоксетин не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв, див. розділ «Протипоказання»).

Припинення лікування

Варто уникати раптового припинення лікування. При припиненні лікування дулоксетином дозу необхідно поступово знижувати протягом принаймні 1-2 тижнів, щоб зменшити ризик розвитку симптомів відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У випадку розвитку нестерпних симптомів, що з'являються після зниження дози лікарського засобу або в результаті припинення лікування, можна поновити застосування раніше призначеної дози. Згодом лікар може продовжити зменшувати дозу, але більш поступово.

Діти

Лікарський засіб не слід призначати дітям віком до 18 років.

Передозування.

Повідомляли про випадки передозування дулоксетином окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами у дозі 5400 мг. Були повідомлення про летальні випадки після передозування дулоксетином, переважно у комбінації з іншими лікарськими засобами, а також тільки дулоксетином у дозі приблизно 1000 мг. Ознаки та симптоми передозування (окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами) включали сонливість, кому, серотоніновий синдром, судоми, блювання та тахікардію.

Специфічні антидоти до дулоксетину невідомі, при появі серотонінового синдрому необхідне специфічне лікування (ципрогептадин та/або контроль температури). Необхідно забезпечити прохідність дихальних шляхів. Рекомендується проводити моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і підтримувальними заходами. Може бути призначено промивання шлунка безпосередньо після прийому лікарського засобу або у пацієнтів із проявом симптомів. Активоване вугілля може бути корисним для обмеження поглинання. Дулоксетин має великий об'єм розподілу в організмі, у зв'язку з чим форсований діурез, гемоперфузія та обмінна перфузія навряд чи будуть корисні.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найчастіше зареєстрованими небажаними реакціями у пацієнтів, які отримували дулоксетин, були нудота, головний біль, сухість у роті, сонливість та запаморочення. Проте більшість поширених небажаних реакцій були легкого або середнього ступеня, вони зазвичай виникали на початку лікування, більшість із них мали тенденцію до зникнення, навіть при подовженні терапії.

Нижче наведені небажані реакції, що зазначалися у спонтанних повідомленнях та під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

Оцінка частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо визначити за доступними даними).

У межах кожної групи частоти небажані ефекти представлені в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: нечасто – ларингіт.

З боку імунної системи: рідко – анафілактична реакція, підвищена чутливість.

З боку ендокринної системи: рідко – гіпотиреоз.

З боку обміну речовин і харчування: часто – зниження апетиту; нечасто – гіперглікемія (особливо у пацієнтів із цукровим діабетом); рідко – дегідратація, гіпонатріємія, недостатність АДГ⁶.

Психічні розлади: часто – безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, аноргазмія, незвичні сновидіння; нечасто – суїцидальне мислення^{5,7}, розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія; рідко – суїцидальна поведінка^{5,7}, манія, галюцинації, агресія та злість⁴.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, сонливість; часто – запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; нечасто – міоклонія, акатизія⁷, нервовість, порушення уваги, дисгевзія, дискінезія, синдром неспокійних ніг, поганий сон; рідко – серотоніновий синдром⁶, судоми¹, психомоторне занепокоєння⁶, екстрапірамідні розлади⁶.

З боку органів зору: часто – розпливчасте зображення; нечасто – мідріаз, розлади зору; рідко – глаукома.

З боку органів слуху і лабіринту: часто – дзвін у вухах¹; нечасто – вертиго, біль у вухах.

З боку серця: часто – пальпітація; нечасто – тахікардія, суправентрикулярна аритмія, головним чином фібриляція передсердь; частота невідома – стресова кардіоміопатія (кардіоміопатія Такоцубо).

З боку судинної системи: часто – підвищення артеріального тиску³, припливи жару;

нечасто – втрата свідомості², артеріальна гіпертензія^{3,7}, ортостатична гіпотензія², відчуття холоду в кінцівках; рідко – гіпертонічний криз^{3,6}.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: часто – позіхання; нечасто – ларингоспазм, носова кровотеча; рідко – інтерстиціальне захворювання легень¹⁰, еозинофільна пневмонія⁶.

З боку травного тракту: дуже часто – нудота, сухість у роті; часто – запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; нечасто – шлунково-кишкові кровотечі⁷, гастроентерит, відрижка, гастрит, дисфагія; рідко – стоматит, наявність крові у випорожненнях, неприємний запах з рота, мікроскопічний коліт⁹.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто – гепатит³, підвищений рівень печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза), гостре ураження печінки; рідко – печінкова недостатність⁶, жовтяниця⁶.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – підвищене потовиділення, висипання; нечасто – нічна пітливість, кропив'янка, контактний дерматит, холодний піт, реакції фоточутливості, підвищена схильність до утворення синців; рідко – синдром Стівенса-Джонсона⁶, ангіоневротичний набряк⁶; дуже рідко – шкірний васкуліт.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто – кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм; нечасто – відчуття скутості м'язів, посмикування м'язів; рідко – тризм.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – дизурія, часте сечовипускання; нечасто – затримка сечовипускання, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі; рідко – аномальний запах сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; нечасто – гінекологічні кровотечі, менструальні розлади, сексуальна дисфункція, тестикулярний біль; рідко – симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологова кровотеча⁶.

Загальні розлади та стан місця введення лікарського засобу: часто – падіння⁸, втома; нечасто – біль у грудях⁷, погане самопочуття, відчуття холоду, спрага, озноб, слабкість, відчуття жару, порушення ходи.

Додаткові зміни при випробуваннях: часто – зниження маси тіла; нечасто – підвищення маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові, збільшення рівня калію у крові; рідко – підвищення рівня холестеролу у плазмі крові.

¹ Випадки судом та дзвін у вухах також спостерігалися після переривання лікування.

² Випадки ортостатичної гіпотензії та втрати свідомості спостерігалися переважно на початку лікування.

³ Див. розділ «Особливості застосування».

⁴ Про випадки агресії та злості переважно повідомляли на початку лікування та після переривання лікування.

⁵ Повідомлялося про випадки суїцидальних ідей та поведінки під час лікування дулоксетином або одразу після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

⁶ Частота небажаних реакцій встановлена із постмаркетингових досліджень; не спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

⁷ Статистично значуще не відрізняються від плацебо.

⁸ Випадки падінь були більш частими у людей літнього віку (≥ 65 років).

⁹ Розрахункова частота на основі всіх даних клінічних досліджень.

¹⁰ Оцінка частоти на основі плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

Опис окремих небажаних реакцій

Припинення лікування дулоксетином (особливо раптове) часто призводить до виникнення симптомів відміни. Запаморочення, порушення чутливості (включаючи парестезію або відчуття проходження електричного струму, особливо в голові), порушення сну (включаючи безсоння та сильні марення), втома, сонливість, занепокоєння або тривожність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, міалгія, дратівливість, діарея, гіпергідроз та запаморочення є найчастішими зареєстрованими реакціями.

Зазвичай для СІЗЗС та ІЗЗНС ці явища були легкого або помірного ступеня інтенсивності та минали самостійно; однак у деяких пацієнтів вони могли бути тяжкими та/або тривалими. Отже, якщо немає необхідності в подальшому лікуванні дулоксетином, рекомендується проводити поступове припинення лікування, поступово знижуючи дозу лікарського засобу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

У 12-тижневій гострій фазі трьох клінічних випробувань дулоксетину у пацієнтів з діабетичним нейропатичним болем спостерігали невеликі, але статистично значущі підвищення рівня глюкози в крові натще при застосуванні дулоксетину. Рівень HbA1c був стабільним як у групі пацієнтів, які приймали дулоксетин, так і в групі плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52 тижнів, спостерігалася збільшення рівня HbA1c як у групі дулоксетину, так і в групі звичайного нагляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалася невелике збільшення рівня глюкози в крові натще та загального холестерину у пацієнтів при застосуванні дулоксетину, тоді як ці лабораторні аналізи показали незначне зниження рівня у групі звичайного нагляду.

Інтервал QT, скоригований частотою серцевих скорочень у хворих, які приймали дулоксетин, не відрізнявся від аналогічного у пацієнтів, які приймали плацебо. Жодних клінічно значущих відмінностей у вимірюваннях QT, PR, QRS або QTcB між пацієнтами, які приймали дулоксетин та плацебо, не було.

Діти

Профіль побічних реакцій у дітей та підлітків із ВДР та із ГТР, які отримували лікування дулоксетином, був подібним до того, що спостерігається у дорослих.

При лікуванні дулоксетином спостерігалася середнє зниження маси тіла на 0,1 кг за

10 тижнів. Згодом пацієнти в середньому мали тенденцію до відновлення до свого базового перцентилі маси тіла на основі демографічних даних від однолітків відповідного віку та статі.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

-

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

Для капсул 30 мг:

по 7 капсул у блістері; по 1 або 4 блістери в картонній пачці.

Для капсул 60 мг:

по 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторіос Нормон, С.А./

Laboratorios Normon, S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ронда де Вальдекаррісо, 6, Трес Кантос, 28760 Мадрид, Іспанія/

Ronda de Valdecarrizo, 6, Tres Cantos, 28760 Madrid, Spain.

Заявник.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, будинок 8.

У разі виникнення побічних реакцій або запитань щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.