ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЮКСЕТ

(DUXET)

Склад:

діюча речовина: duloxetine;

1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду еквівалентного дулоксетину 30 мг або 60 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний, гіпромелоза 603, сахароза, тальк, триетилцитрат, гіпромелози ацетат сукцинат (AS-LF), розчин амонію гідроксиду 25 %, Opadry White 02A28361: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк;

склад желатинової капсули №3 для 30 мг: титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), желатин;

склад желатинової капсули №1 для 60 мг: титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172), желатин.

Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

30 мг: тверді желатинові капсули з непрозорим корпусом білого кольору та непрозорою кришечкою темно-синього кольору, що містять пелети білого або майже білого кольору;

60 мг: тверді желатинові капсули з непрозорим корпусом зеленого кольору та непрозорою кришечкою темно-синього кольору, що містять пелети білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дулоксетин – це інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і

допаміновими, холінергічними і адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі. Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у центральній нервовій системі.

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому препарату. Прийом їжі затримує час абсорбції, час досягнення максимальної концентрації збільшується з 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно на 11 %).

Розподіл. Дулоксетин ефективно зв'язується з білками сироватки крові (> 90 %).

Метаболізм. Дулоксетин метаболізується з участю ізоферментів CYP2D6 і CYP1A2. Метаболіти, що утворюються, фармакологічно не активні.

Виведення. Період напіввиведення дулоксетину становить 12 годин. Середній кліренс дулоксетину у плазмі крові – 101 л/год.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалося подвійне збільшення концентрації дулоксетину і площі під кривою «концентрація-час» (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями. Отже, пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю потрібно застосовувати нижчу початкову дозу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

– Одночасне застосування з неселективними необоротними інгібіторами моноамінооксидази (МАО) або протягом принаймні 14 днів після припинення лікування інгібіторами МАО. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину, інгібітори МАО не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином.

– Одночасне застосування з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2) через підвищення концентрації дулоксетину у плазмі крові.

– Нестабільна артеріальна гіпертензія, яка може спровокувати гіпертонічний криз.

– Термінальна стадія ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

– Захворювання печінки, що може спричинити печінкову недостатність.

– Дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що метаболізуються за допомогою CYP1A2. Під час клінічного вивчення одночасного застосування теофіліну, субстрату CYP1A2, із дулоксетином (60 мг 2 рази на добу щодня) значного впливу на фармакокінетику цих препаратів не спостерігалося.

Інгібітори CYP1A2. Оскільки CYP1A2 бере участь в обміні речовин дулоксетину, сумісне застосування дулоксетину із сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, ймовірно, призведе до підвищення концентрації дулоксетину. Флувоксамін (100 мг 1 раз на добу), що є потужним інгібітором CYP1A2, зменшує кліренс дулоксетину у плазмі крові приблизно до 77 %. У зв'язку з цим Дюксет не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2.

Препарати, що метаболізуються за допомогою CYP2D6. Дулоксетин – помірний інгібітор CYP2D6. При призначенні дулоксетину у дозі 60 мг 2 рази на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується в 3 рази. Спільне призначення дулоксетину (40 мг 2 рази на добу) збільшує стаціонарний AUC толтеродину (2 мг 2 рази на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксильного метаболіту. У зв'язку з цим при призначенні дулоксетину з інгібіторами CYP2D6, що мають вузький терапевтичний індекс, необхідно дотримуватися певних запобіжних заходів.

Препарати, що діють на центральну нервову систему. При прийомі дулоксетину у комбінації з іншими препаратами, що діють на центральну нервову систему, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби, необхідно дотримуватися певних запобіжних заходів.

Інгібітори МАО. Дулоксетин не слід призначати разом з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) через ризик виникнення серотонінового синдрому. При прийомі оборотних селективних інгібіторів моноаміноксидази (МАО), наприклад моклобеміду, ризик виникнення серотонінового синдрому менший, проте застосування такої комбінації не рекомендується.

Пероральні контрацептиви та інші стероїдні агенти. Результати досліджень *in vitro* показують, що дулоксетин не стимулює каталітичну активність CYP3A. Специфічних досліджень взаємодії препарату *in vivo* не проводили.

Антациди та антагоністи H_2. Одночасне застосування дулоксетину з антацидами, що містять алюміній і магній, або дулоксетину з фамотидином, не впливало на швидкість або ступінь поглинання дулоксетину після введення пероральної дози 40 мг.

Індуктори CYP1A2. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що курці мають майже на 50 % нижчу концентрацію дулоксетину у плазмі крові порівняно з особами, які не палять.

Серотоніновий синдром. Потрібно з обережністю призначати Дюксет у комбінації із серотонінергічними та трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, разом із моклобемідом або лінезолідом, препаратами трави звіробою або триптанами, трамадолом, пептидином, триптофаном.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин з обережністю призначати разом з пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з потенційним підвищенням ризику виникнення кровотечі внаслідок фармакодинамічної взаємодії. Крім того, було зафіксовано збільшення показників міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), коли пацієнтам, які отримували варфарин, вводили дулоксетин. Проте одночасне застосування дулоксетину та варфарину у стаціонарних умовах у здорових добровольців у рамках дослідження клінічної фармакології не призвело до клінічно значущої зміни в МНВ з початкового рівня або у фармакокінетиці R- або S-варфарину.

Лікарські засоби, що містять дулоксетин.

Необхідно уникати супутнього застосування з іншими лікарськими засобами, що містять дулоксетин.

Препарати, що містять траву звіробою.

При сумісному застосуванні із Дюксетом часто виникають побічні реакції.

Особливості застосування.

Попередження

Пацієнтам із високим ризиком суїциду під час лікування необхідно перебувати під суворим наглядом, оскільки до настання значної ремісії не виключена можливість спроби суїциду.

Епілептичні напади та манії. Як і у разі застосування інших лікарських засобів, що діють на центральну нервову систему, для пацієнтів з епілептичними нападами, манією або біполярними розладами в анамнезі дулоксетин необхідно призначати з дотриманням запобіжних заходів.

Мідріаз. Були повідомлення про прояв мідріазу у зв'язку з прийомом дулоксетину, тому призначення дулоксетину пацієнтам із підвищеним внутрішньоочним тиском або з ризиком гострої вузькокутової глаукоми потрібно проводити з обережністю.

Артеріальний тиск та серцебиття. У деяких пацієнтів прийом дулоксетину призводить до підвищення артеріального тиску та клінічно значущої артеріальної гіпертензії.
У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується моніторинг артеріального тиску. Це може бути пов'язано з норадренергічним ефектом дулоксетину. Повідомляли про випадки гіпертонічного кризу з дулоксетином, особливо у пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Тому у пацієнтів з відомою артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується проводити

моніторинг артеріального тиску, особливо протягом першого місяця лікування. Лікарський засіб Дюксет слід з обережністю застосовувати пацієнтам, чий стан може бути поставлений під загрозу через збільшення пульсу або підвищення артеріального тиску. Також слід з обережністю застосовувати дулоксетин із лікарськими засобами, які 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 Дюксету, слід вирішити питання щодо зменшення дози або поступового припинення застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією лікарський засіб Дюксет не слід застосовувати (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. Підвищена концентрація дулоксетину у плазмі крові спостерігається у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок при гемодіалізі (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок див. розділ «Протипоказання». Інформацію про пацієнтів з легкою або середньою дисфункцією нирок див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Геморагії. Повідомляли про розлади кровотечі, такі як синці, зокрема пурпура, шлунково-кишкові кровотечі, із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) і селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН), включаючи дулоксетин. Пацієнтам, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, які можуть впливати на функцію тромбоцитів (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) або ацетилсаліцилова кислота), та пацієнтам з відомою схильністю до кровотечі рекомендується обережність.

Синдром серотоніну / злоякісний нейролептичний синдром. Як і у випадку з іншими серотонінергічними агентами, при лікуванні дулоксетином серотоніновий синдром чи злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) може стати потенційно небезпечним для життя, особливо при одночасному застосуванні інших серотонінергічних засобів (включаючи СІЗЗС, СІЗЗСН, трициклічні антидепресанти або триптани), агентів, які погіршують метаболізм серотоніну, таких як інгібітори МАО, антипсихотичних засобів чи інших антагоністів допаміну, які можуть впливати на серотонінергічні системи нейромедіаторів (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміну психічного стану (наприклад, ажіотаж, галюцинації, кома), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардія, лабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м’язові аберації (наприклад, гіперрефлексія, некогерентність) та/або симптоми шлунково-кишкового тракту (наприклад, нудота, блювання, діарея). Серотоніновий синдром у своїй найважчій формі може нагадувати ЗНС, що проявляється, зокрема, гіпертермією, ригідністю м’язів, підвищеним рівнем креатинкінази в сироватці крові, вегетативною нестабільністю з можливими різкими коливаннями показників життєво важливих функцій і змінами психічного стану.

Якщо одночасне лікування дулоксетином та іншими серотонінергічними засобами, які можуть впливати на серотонінергічні та/або дофамінергічні нейромедіаторні системи, є клінічно обґрунтованим, рекомендується ретельний нагляд за пацієнтом, особливо під час ініціювання лікування та збільшення дози.

Гіпонатріємія. При застосуванні дулоксетину зафіксовано випадки гіпонатріємії, включаючи випадки з рівнем натрію у сироватці крові нижче 110 ммоль/л.

Гіпонатріємія може бути спричинена синдромом невідповідної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ). Більшість випадків гіпонатріємії було зафіксовано у людей літнього віку, особливо у поєднанні з умовами, які призводять до зміни балансу рідини. Необхідно з обережністю призначати препарат пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку гіпонатріємії (наприклад, пацієнтам літнього віку), пацієнтам із цирозом печінки, дегідратованим пацієнтам та пацієнтам, які отримують діуретики.

Препарати, що містять траву звіробою. Побічні реакції можуть бути більш поширеними при одночасному застосуванні лікарського засобу Дюксет та препаратів, що містять траву звіробою (*Hypericum perforatum*).

Синдром відміни. Симптоми синдрому відміни виникають часто, особливо при раптовому припиненні лікування. Ризик виникнення симптомів відміни при застосуванні СІЗЗС і СІЗЗСН залежить від декількох факторів, включаючи тривалість і дозу терапії та швидкість зменшення дози. Найчастіше описані реакції наведено в розділі «Побічні реакції». Зазвичай ці симптоми легкі або помірні, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими, зазвичай трапляються протягом перших кількох днів після припинення лікування. Дуже рідко такі симптоми спостерігалися у пацієнтів, які випадково пропустили дозу. Ці симптоми самостійно зменшуються і зазвичай зникають протягом 2 тижнів, хоча в деяких осіб вони можуть бути тривалими (2-3 місяці або більше). Тому рекомендується поступово зменшувати дозу дулоксетину при припиненні лікування протягом не менше 2 тижнів відповідно до потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Акатизія/психомоторне занепокоєння. Прояви акатизії (характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним занепокоєнням і потребою рухатися, часто супроводжуючись неможливістю сидіти або стояти на місці) виникають протягом перших кількох тижнів лікування. Для пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози може бути шкідливим.

Підвищення рівнів ензимів печінки. Значне підвищення ензимів печінки (у 10 разів більше за норму) чи ураження печінки з холестазом або значне підвищення ензимів разом з ураженням печінки виникали рідко. Найчастіше про ці явища повідомляли протягом перших місяців лікування. Ушкодження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають препарати, що можуть спричинити ушкодження печінки.

Статева дисфункція. СІЗЗС/СІЗЗСН можуть спричиняти симптоми статевої дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомляли про довготривалу статеву дисфункцію, коли симптоми тривали, незважаючи на припинення прийому СІЗЗС/СІЗЗСН.

Наявність сахарози. Не можна призначати кишковорозчинні капсули Дюксет пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахарази-ізомальтази.

Суїцид.

Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад.

Депресія, пов’язана з підвищеним ризиком суїцидального мислення, нанесення ушкоджень собі та суїциду (явища, пов’язані з суїцидом). Ризик існує до досягнення значної ремісії. Пацієнта необхідно суворо контролювати до досягнення значного покращання, оскільки ремісія може не настати протягом кількох перших тижнів лікування або більше. Із загального клінічного досвіду відомо, що ризик суїциду підвищується на початкових етапах лікування.

Психічні стани, при яких призначають Дюксет, також можуть бути асоційовані із підвищеним ризиком виникнення суїцидальних явищ. Окрім того, ці психічні стани можуть бути коморбідні, якщо вони супроводжують великий депресивний розлад. Таким чином, необхідно дотримуватись однакових застережних заходів при лікуванні пацієнтів як із великим депресивним розладом, так і з іншими психічними станами. У пацієнтів, які мають в анамнезі суїцидальні явища або значний рівень суїцидального мислення, ризик виникнення суїцидальної поведінки більший, тому необхідний більш ретельний контроль під час лікування. Повідомляли про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після припинення. Протягом терапії, особливо на ранніх етапах необхідний ретельний контроль за пацієнтами, особливо тими, які знаходяться у групі ризику, а також відповідна зміна дозування. Пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні бути поінформовані про необхідність контролювати будь-яке клінічне погіршення, суїцидальну поведінку або думки та незвичні зміни у поведінці та негайно звернутися до лікаря при їх виникненні.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль.

Повідомляли про поодинокі випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після її закінчення, як і при прийомі інших лікарських засобів із подібною фармакологічною дією (антидепресанти). Лікарі мають інформувати пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які відчуття занепокоєння.

Пацієнти літнього віку.

Дані щодо застосування препарату Дюксет у дозі 120 мг пацієнтам літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені. Тому слід бути обережними при застосуванні препарату пацієнтам літнього віку з максимальним дозуванням (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Серйозні реакції з боку шкіри.

Дуже рідко повідомляли про такі реакції з боку шкіри як ангіоневротичний набряк, крововиливи, синдром Стівенса-Джонсона, забиття, кропив’янка.

Лікарські засоби, що містять дулоксетин. Дулоксетин під різними торговельними марками застосовують за кількома показаннями (діабетичний нейропатичний біль, головний депресивний розлад, генералізований тривожний розлад та стресове нетримання сечі). Слід уникати застосування кількох із цих лікарських засобів одночасно.

Сахароза.

Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах дулоксетин не вплинув на чоловічу фертильність, а ефекти у жінок проявилися лише у дозах, що спричинили материнську токсичність.

Вагітність

Адекватних і контрольованих досліджень щодо дії препарату на вагітних жінок не проводили, тому застосування препарату у період вагітності не рекомендується. Немає достатніх даних щодо застосування дулоксетину вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали, що репродуктивна токсичність при системному впливі (AUC) дулоксетину нижча, ніж максимальний клінічний вплив. Потенційний ризик для людини невідомий. Епідеміологічні дані свідчать, що застосування СІЗЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, може збільшити ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (PPHN). Хоча зв'язок PPHN із лікуванням СІЗЗСН не досліджували, цей потенційний ризик не може бути виключений із застосуванням дулоксетину з урахуванням відповідного механізму дії (гальмування повторного прийому серотоніну). Як і при прийомі інших серотонінергічних лікарських засобів, у немовлят можуть спостерігатися симптоми синдрому відміни, якщо жінка застосовувала дулоксетин перед пологами. Симптоми синдрому відміни включають ортостатичну гіпотензію, тремор, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, утруднення ковтання, смоктання, дихальні розлади, епілептичні напади. У більшості випадків ці симптоми спостерігалися одразу після народження або протягом кілько перших днів життя. Необхідно рекомендувати жінкам повідомляти лікарю про те, що вони завагітніли або збираються завагітніти, під час прийому дулоксетину.

Застосування препарату у період вагітності рекомендується лише за умови, якщо очікувана користь для вагітної перевершує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

Дулоксетин слабо екскретується у грудне молоко. Приблизна доза, яку отримує дитина (з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла), становить 0,14 % від материнської дози. Безпека застосування дулоксетину дітям невідома, тому годування груддю під час прийому дулоксетину не рекомендується.

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

Дослідження впливу дулоксетину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Лікарський засіб може виявляти седативний ефект та запаморочення. Під час лікування пацієнтам слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Великий депресивний розлад. Початкова та рекомендована підтримуюча доза становить

60 мг 1 раз на добу, застосовувати 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. Проте немає клінічних даних про те, що для пацієнтів, які не реагують на початкову рекомендовану дозу, буде ефективним збільшення дози.

Терапевтична реакція зазвичай спостерігається через 2-4 тижні лікування.

Після стійкого антидепресивного ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців для уникнення рецидиву. У пацієнтів, котрі реагують на дулоксетин, і при анамнезі повторних епізодів великої депресії слід розглянути подальше тривале лікування в дозі 60-120 мг на добу.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль. Рекомендована початкова доза становить 60 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. Деяким пацієнтам можна призначати добову дозу вище 60 мг до максимальної дози 120 мг на добу, розподіленої на 2 прийоми.

Терапевтичний ефект лікування виявляється протягом 2 місяців. У пацієнтів із неадекватною початковою реакцією додаткова реакція після цього періоду навряд чи можлива. Необхідно регулярно оцінювати терапевтичну користь (принаймні кожні 3 місяці).

Генералізований тривожний розлад. Рекомендована початкова доза становить 30 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Пацієнтам із недостатнім ефектом лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу. У разі недостатнього ефекту лікування дозою 60 мг можна розглядати підвищення дози до 90 або 120 мг на добу.

Терапевтичний ефект лікування виявляється протягом 2-4 тижнів. Після закріплення відповіді рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців, щоб уникнути рецидиву.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Корекція дози для пацієнтів зі слабкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна. Застосування препарату Дюксет пацієнтам із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) протипоказано.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Дюксет не можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку не рекомендується регулювати дози лише на основі віку. Як і при застосуванні будь-яких лікарських засобів, слід бути обережними при лікуванні людей літнього віку, особливо при застосуванні лікарського засобу Дюксет у дозі 120 мг на добу при великому депресивному розладі або генералізованому тривожному розладі.

Припинення лікування. Слід уникати раптового припинення лікування. Дозу потрібно поступово зменшувати протягом періоду щонайменше від одного до двох тижнів, щоб зменшити ризик реакцій відміни. Якщо нестерпні симптоми виникають після зменшення дози або після припинення лікування, то можна відновити застосування препарату у раніше встановленій дозі. Згодом лікар може продовжувати зменшувати

дозу, але більш поступово.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування дулоксетину дітям не вивчали, тому препарат протипоказаний цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Клінічні дані щодо передозування дулоксетину обмежені. Повідомляли про випадки передозування при застосуванні дулоксетину в дозі 5400 мг як монотерапії або у комбінації з іншими лікарськими засобами. Зафіксовано летальні випадки, насамперед при змішаному передозуванні, а також при застосуванні дулоксетину в дозі приблизно 1000 мг.

Симптоми. Симптоми передозування (переважно при комбінації з іншими лікарськими засобами) включали сонливість, кому, серотоніновий синдром, епілептичні напади, блювання та тахікардію.

Лікування. Специфічні антидоти невідомі. При появі серотонінового синдрому необхідне специфічне лікування (застосування ципрогептадину та/або контроль температури). Прохідність дихальних шляхів потрібно перевірити. Рекомендується проводити моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і підтримуючими заходами. Промивання шлунка може бути доречним, якщо воно проводиться одразу після прийому препарату. Активоване вугілля зменшує абсорбцію препарату. 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.

Повідомляли про запаморочення, нудоту і головний біль (>5 %) як про несприятливі симптоми при припиненні прийому дулоксетину. При припиненні прийому лікарського засобу також спостерігалися порушення чутливості, порушення сну, збудження або тривожність, тремор, дратівливість, діарея та гіпергідроз. У таблиці наведено побічні реакції при прийомі дулоксетину відповідно до даних, отриманих зі спонтанних звітів та у процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

Оцінка частоти: дуже часто (≥10 %), часто (≥1 % та <10 %), нечасто (≥0,1 % та <1 %), рідко (≥0,01 % та <0,1 %), дуже рідко (<0,01 %).

Інфекції та інвазії: ларингіт.

З боку ендокринної системи: гіпотиреоз.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, гіперчутливість.

З боку метаболізму: зниження апетиту, гіперглікемія, дегідратація, гіпонатріємія, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону[6].

З боку психіки: безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, аномальні видіння та аномальний оргазм, розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія, суїцидальне мислення[5,7], манія, галюцинації, агресія та злобність[4], суїцидальна поведінка[5,7].

З боку нервової системи: головний біль, сонливість, запаморочення, тремор, парестезія, міоклонія, акатизія[7], нервозність, розлади уваги, летаргія, дискінезія, порушення смаку, синдром неспокійних ніг, поганий сон, серотоніновий синдром[6], судоми[1], психомоторне занепокоєння[6], екстрапірамідні розлади[6].

З доку органів зору: розпливчасте зображення, мідріаз, розлади зору, сухість очей, глаукома.

З боку органів слуху: дзвін у вухах[1], вертиго, біль у вухах.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття; тахікардія; припливи; суправентрикулярна аритмія; фібриляція, найчастіше передсердна; стресова кардіоміопатія (кардіоміопатія Такоцубо) (частота невідома); артеріальна гіпертензія[3,7]; підвищення артеріального тиску[3]; ортостатична гіпотензія[2]; втрата свідомості[2]; відчуття холоду в кінцівках; гіпертонічний криз[3,6].

З боку дихальної системи: позіхання, орофарингеальний біль, відчуття стискання у горлі, носова кровотеча, інтерстиціальні захворювання легень[10], еозинофільна пневмонія[6].

З боку травного тракту: нудота, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі, запор, діарея, шлунково-кишкові кровотечі[7], гастроентерит, відрижка, гастрит, стоматит, неприємний запах із рота, наявність крові у випорожненнях, сухість у роті, дисфагія, мікроскопічний коліт [9].

З боку гепатобіліарної системи: підвищений рівень печінкових ензимів (АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза), гепатит[3], гостре ураження печінки, жовтяниця[6], печінкова недостатність[6].

З боку шкіри: підвищене потовиділення, висипання, нічне потіння, контактний дерматит, кропив’янка, холодний піт, фотосенсибілізація, підвищена схильність до утворення синців, ангіоневротичний набряк[6], синдром Стівенса — Джонсона[6], шкірний васкуліт.

З боку кістково-м’язової системи: кістково-м’язовий біль, м’язовий спазм, посмикування м’язів, відчуття скутості м’язів, тризм.

З боку сечовидільної системи: дизурія, затримка сечі, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі, аномальний запах сечі.

З боку репродуктивної системи: еректильна дисфункція, порушення або затримка еякуляції, менструальні розлади, статеві розлади, гінекологічні кровотечі, симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологова кровотеча[6], біль в яєчках.

Загальні розлади: стомлюваність, біль у грудях[7], падіння[8], погане самопочуття, відчуття холоду, відчуття повзання «мурашок», спрага, нездужання, відчуття жару, порушення ходи.

Лабораторні дослідження: зниження маси тіла, збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази, підвищення рівня холестерину в крові, підвищення рівня калію в крові.

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

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

[3] Пацієнтам, у яких спостерігається постійне підвищення артеріального тиску при прийомі дулоксетину, необхідно зменшувати дозу або поступово припиняти терапію препаратом.

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

[5] Про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомлялося на початку лікування та одразу після переривання лікування.

[6] Встановлена частота побічних реакцій із постмаркетингових досліджень.

[7] Статистично значуще не відрізняються від плацебо.

[8] Випадки падінь були більш частими у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).

[9] Орієнтовна частота базується на основі даних всіх клінічних випробувань.

[10] Орієнтовна частота базується на основі даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань.

Припинення терапії (особливо різке переривання) часто супроводжується синдромом відміни. Найчастішими побічними реакціями у такому випадку є: запаморочення, сонливість, порушення чутливості (включаючи парестезію), порушення сну (включаючи безсоння та сильні марення), слабкість, занепокоєння чи агресивність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, дратівливість, діарея, гіпергідроз та запаморочення. Рекомендується поступове припинення терапії. Зазвичай для СІЗЗС і СІЗЗСН ці події є легкими або середніми та самоконтрольними, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути серйозними та/або тривалими. Тому рекомендується поступове припинення терапії за рахунок скорочення дози, якщо лікування дулоксетином більше не потребується (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози».

У 12-тижневій гострій фазі досліджень дулоксетину у пацієнтів з діабетичним нейропатичним болем спостерігали невеликі, але статистично значущі підвищення рівня глюкози в крові натще у пацієнтів із застосуванням дулоксетину. HbA1c був стабільним як у пацієнтів, які приймали як дулоксетин, так і плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52

тижнів, спостерігалося збільшення рівня HbA1c як у групі дулоксетину, так і в групі звичайного догляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалося незначне збільшення рівня глюкози в крові натще та загального холестерину у пацієнтів, які застосовували дулоксетин, тоді як у цих лабораторних дослідженнях спостерігалося незначне зменшення кількості груп ризику.

Інтервал QT з корекцією серцевого ритму у пацієнтів, які приймали дулоксетин, не відрізнявся від пацієнтів, які приймали плацебо. Ніяких клінічно значущих відмінностей у вимірюваннях QT, PR, QRS або QTcB між пацієнтами, які приймали дулоксетин та плацебо, не спостерігалося.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), які перебувають на гемодіалізі, спостерігається підвищення рівня дулоксетину у плазмі крові. Застосування протипоказане.

Гепатит/підвищення рівня печінкових ферментів.

Повідомляли про випадки ушкодження печінки, що включали значне підвищення рівня печінкових ферментів (збільшення до 10 разів понад норму), гепатит та жовтяницю. Більшість цих явищ спостерігалося протягом першого місяця лікування. Найчастіше печінкове ушкодження має гепатоцелюлярний характер. Дулоксетин необхідно з обережністю призначати пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть спричинити ушкодження печінки.

Повідомляли про незначне підвищення рівнів калію в крові. Нечасто спостерігалися транзиторні аномальні рівні калію у пацієнтів, які отримували лікування дулоксетином, порівняно з плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 капсул у блістері; по 2 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, №299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.