

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### НЕКСЕТИН

(NEXETIN)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* дулоксетин;

1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду еквівалентно дулоксетину 20 мг або 40 мг;

*допоміжні речовини:* цукор сферичний (нейтральні пелети), гіпромелоза, сахароза, тальк, триетилцитрат, гіпромелози ацетату сукцинат, аміаку розчин концентрований, покриття Opadry White 02A28361: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк;

*склад капсули по 20 мг:* желатин, індигокармін (E 132), титану діоксид (E 171);

*склад капсули по 40 мг:* желатин, індигокармін (E 132), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171).

**Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*капсули по 20 мг:* тверді желатинові капсули з непрозорим корпусом синього кольору та непрозорою кришечкою синього кольору, що містять пелети від білого до жовтуватого кольору;

*капсули по 40 мг:* тверді желатинові капсули з непрозорим корпусом оранжевого кольору та непрозорою кришечкою синього кольору, що містять пелети від білого до жовтуватого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Дулоксетин - це поєднаний 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 стресового нетримання сечі у жінок, імовірно, пов'язаний з підвищенням рівня серотоніну і норепінефрину, що, зі свого боку, підвищує стимуляцію статевого нерва в ділянці уретрального сфінктера. Таким чином, застосування дулоксетину сприяє зміцненню тону сечівника під час утримання сечі в сечовому міхурі, що супроводжується фізичним навантаженням.

#### *Фармакокінетика.*

При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому препарату. Вживання 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 (> 90 %).

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

*Виведення.* Середній 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, спостерігалось подвійне збільшення концентрації дулоксетину і площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) порівняно зі здоровими суб'єктами. Отже, пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю потрібно застосовувати нижчу початкову дозу.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Лікування стресового нетримання сечі від помірного до важкого ступеня у жінок.

Препарат призначається дорослим.

##### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

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

Нестабільна артеріальна гіпертензія, яка може спровокувати гіпертонічний криз.

Одночасне застосування з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та застосування дулоксетину принаймні протягом 14 днів після припинення лікування інгібіторами МАО. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину інгібітори МАО не можна застосовувати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином.

Захворювання печінки, це може спричинити печінкову недостатність.

Протипоказано дітям через недостатність даних щодо безпеки та ефективності застосування дулоксетину цій віковій категорії пацієнтів.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Інгібітори моноаміноксидази (МАО).* Через ризик виникнення серотонінового синдрому дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з неселективними необоротними інгібіторами МАО або принаймні протягом 14 днів після припинення лікування інгібіторами МАО. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину інгібітори МАО не можна застосовувати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином (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 речовин дулоксетину, сумісне застосування дулоксетину із сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, ймовірно, призведе до підвищення концентрації дулоксетину. Флувоксамін (100 мг 1 раз на добу), що є сильнодіючим інгібітором CYP1A2, зменшує кліренс дулоксетину у плазмі крові приблизно до 77 % і AUC 0-t у 6 разів. У зв'язку з цим препарат не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін (див. розділ «Особливості застосування»).

*Препарати, що діють на центральну нервову систему.* Слід з обережністю застосовувати дулоксетин у комбінації з іншими лікарськими засобами, що діють на центральну нервову систему, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфінміметики, нейролептики, фенобарбітал, седативні, антигістамінні препарати).

*Серотоніновий синдром.* У рідкісних випадках серотоніновий синдром був зареєстрований у пацієнтів, які застосовували СИЗС/ІЗЗС одночасно зі серотонінергічними препаратами. Препарат не рекомендується застосовувати одночасно зі серотонінергічними антидепресантами, такими як СИЗС/ІЗЗС, 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*

*Препарати, що метаболізуються за допомогою CYP1A2.* Під час клінічного вивчення одночасного застосування теофіліну, субстрату CYP1A2, із дулоксетином (60 мг 2 рази на добу щодня) фармакокінетика кожного з них значно не впливала одна на одну.

*Препарати, що метаболізуються за допомогою CYP2D6.* Дулоксетин – помірний інгібітор CYP2D6. У разі застосування дулоксетину в дозі 60 мг 2 рази на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується у 3 рази. Сумісне застосування дулоксетину (40 мг 2 рази на добу) збільшує стаціонарний показник AUC толтеродину (2 мг 2 рази на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксилметаболіту, тому корекція дози не рекомендована. У зв'язку з цим у разі застосування дулоксетину з інгібіторами CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти [ТЦА], такі як нортриптилін, амітриптилін та іміпрамін), що мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, флекаїнід, пропafenон та метопролол), необхідно вжити певних запобіжних заходів.

*Пероральні контрацептиви та інші стероїдні лікарські засоби.* Результати досліджень *in vitro* показали, що дулоксетин не викликає каталітичну активність CYP3A. Специфічних досліджень лікарської взаємодії *in vivo* не проводилося.

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Дулоксетин з обережністю призначають 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 вихідним рівнем або у фармакокінетиці R- чи S-варфарину.

*Вплив інших лікарських засобів на дулоксетин*

*Антациди і антагоністи H<sub>2</sub>.* Сумісне застосування дулоксетину з алюміній- та магнійвмісними антацидами або з фамотидином істотно не впливає на швидкість і ступінь всмоктування дулоксетину після введення його у дозі 40 мг перорально.

*Індуктори CYP1A2.* Фармакокінетичні дослідження показали, що курці мають майже на 50 % нижчу концентрацію дулоксетину в плазмі крові порівняно з некурцями.

## **Особливості застосування.**

*Епілептичні напади та манія*

Дулоксетин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з анамнезом манії або діагнозом біполярного розладу та/або епілептичних нападів

*Серотоніновий синдром/Злоякісний нейролептичний синдром*

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

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни в психічному стані 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 своїй найважчій формі може нагадувати ЗНС, що включає гіпертермію, ригідність м'язів, підвищений рівень креатинкінази в сироватці крові, вегетативну нестабільність із можливими швидкими коливаннями життєво важливих ознак і змінами психічного стану.

Якщо супутнє лікування дулоксетином та іншими серотонінергічними препаратами, які можуть вплинути на серотонінергічні та/або дофамінергічні нейромедіаторні системи, клінічно виправдано, то рекомендується уважно спостерігати за пацієнтами, особливо на початку лікування та при збільшенні дози.

### *Звіробій (*Hypericum perforatum*)*

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

### *Мідріаз*

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

### *Артеріальний тиск та серцебиття*

У деяких пацієнтів прийом дулоксетину призводить до підвищення артеріального тиску та клінічно значущою артеріальною гіпертензією. Це може бути пов'язано з норадренергічним ефектом дулоксетину. Повідомлялося про випадки гіпертонічного кризу при прийомі дулоксетину, особливо у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується 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, які можуть погіршити його метаболізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам із постійно підвищеним артеріальним тиском потрібно зменшувати дозу або поступово відмінити препарат (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування пацієнтів з нестабільною гіпертензією не слід розпочинати (див. розділ «Протипоказання»).

### *Порушення функції нирок*

Збільшення плазмової концентрації дулоксетину спостерігається у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю на гемодіалізі (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю див. розділ «Протипоказання». Для пацієнтів з легкою або середньою нирковою недостатністю див. розділ «Спосіб застосування та дози».

### *Геморагії*

Зафіксовано порушення гемостазу, такі як екхімоза, пурпура та шлунково-кишкові кровотечі, при застосуванні СИЗС та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну

(ІЗЗС), включаючи дулоксетин. Дулоксетин може збільшити ризик виникнення післяпологової кровотечі (див. підрозділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати [НПЗП] або ацетилсаліцилова кислота), а також хворим зі схильністю до кровотеч.

### *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 44 % пацієнтів, які приймали дулоксетин, і у 24 % пацієнтів, які приймали плацебо.

Ризик виникнення симптомів відміни, який спостерігається при СІЗЗС та ІЗЗС, може залежати від декількох факторів, включаючи тривалість лікування та дозу препарату, 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 неухважність пропускали прийом дози препарату. Загалом, ці симптоми минають самостійно протягом двох тижнів, хоча у деяких пацієнтів вони можуть тривати довше (2-3 місяці або довше). Отже, під час припинення лікування необхідно поступово знижувати дозу дулоксетину протягом щонайменше двох тижнів, залежно від потреб пацієнта.

### *Гіпонатріємія*

При застосуванні дулоксетину зафіксовано випадки гіпонатріємії, включаючи випадки з рівнем натрію у сироватці крові нижче 110 ммоль/л. Гіпонатріємія може бути спричинена синдромом недостатності антидіуретичного гормону (СНАДГ). 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, пацієнтам зі зневодненням або пацієнтам, які отримують діуретики.

### *Депресія, суїцидальні думки та поведінка*

Хоча лікарський засіб Нексетин не призначений для лікування депресії, його активний інгредієнт (дулоксетин) також застосовується як антидепресант. Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, самоушкодженням та самогубством (подіях, пов'язаних з суїцидом). Цей ризик зберігається до досягнення значної ремісії. Оскільки покращення може не відбутися протягом перших кількох тижнів лікування або більше, пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом, доки не настане таке покращення. Загальний клінічний досвід свідчить про те, що ризик суїциду може зрости на ранніх стадіях одужання. Відомо, що пацієнти з суїцидальними подіями в анамнезі або пацієнти, які демонструють значний ступінь суїцидальних думок до початку лікування, піддаються більшому ризику суїцидальних думок або суїцидальної поведінки, тому під час лікування вони повинні перебувати під ретельним наглядом.

Повідомлялося про випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки під час терапії

дулоксетином або відразу після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Лікарі повинні заохочувати пацієнтів повідомляти про будь-які тривожні думки, почуття чи симптоми депресії в будь-який час. Якщо під час терапії Нексетином у пацієнта розвивається збудження або симптоми депресії, слід звернутися за консультацією до спеціаліста, оскільки депресія є серйозним захворюванням. Якщо прийнято рішення розпочати фармакологічну терапію антидепресантами, рекомендується поступове припинення застосування Нексетину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Застосування у дітей та підлітків 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 за участю дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Якщо на підставі клінічної потреби все ж приймається рішення про лікування, слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо появи суїцидальних симптомів. Крім того, відсутні довгострокові дані щодо безпеки у дітей та підлітків щодо росту, дорослішання, когнітивного та поведінкового розвитку.

#### *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 препаратів одночасно.

#### *Гепатит/підвищення рівня ензимів печінки.*

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 препарати, що можуть спричинити ушкодження печінки.

#### *Акатизія/психомоторне занепокоєння.*

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 препарату може завдати шкоди здоров'ю.

#### *Сексуальна дисфункція*

СИЗС/ІЗС можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомляли про довготривалу сексуальну дисфункцію, коли симптоми тривали, незважаючи на припинення прийому СИЗС/ІЗС.

#### *Непереносимість сахарози.*

Не можна призначати препарат пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози,

синдромом мальабсорбції, недостатністю сахарази-ізомальтази.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дослідження щодо застосування дулоксетину вагітним не проводили, тому у період вагітності препарат не призначають. Як і при прийомі інших серотонінергічних лікарських засобів, у немовлят можуть спостерігатися симптоми синдрому відміни, якщо мати 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 кількох 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 перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю під час прийому дулоксетину не рекомендується.

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

Під час лікування можливе виникнення седативного ефекту і запаморочення, тому пацієнтам слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Рекомендована доза препарату становить 40 мг 2 рази на добу, незалежно від вживання їжі. Після 2-4 тижнів лікування пацієнти повинні повторно пройти медичне обстеження для оцінки ефективності терапії. Деякі пацієнти можуть відчувати покращення на початку лікування при застосуванні препарату у дозі 20 мг 2 рази на добу протягом 2 тижнів, перш ніж дозу буде збільшено до рекомендованої – 40 мг 2 рази на добу. Підвищення дози може знизити ризик нудоти і запаморочення.

Також можна застосовувати капсули з дозуванням 20 мг.

Поєднання застосування препарату з тренуванням м'язів тазового дна може бути більш ефективним, ніж лікування лише дулоксетином. Рекомендується розглянути питання щодо програми тренування тазового дна.

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

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Корекція дози для пацієнтів зі слабкою та помірною стадіями ниркової недостатності (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) не потрібна. Застосування препарату пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс



креатиніну < 30 мл/хв) протипоказано.

*Пацієнти літнього віку.* Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам літнього віку.

### *Діти*

Безпека та ефективність застосування дулоксетину дітям (віком до 18 років) не вивчалися, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

*Синдром відміни.* Симптоми синдрому відміни є досить частими, особливо при раптовому припиненні лікування. Припинення лікування має здійснюватися протягом не менше 2 тижнів шляхом поступового зменшення дози.

### ***Передозування.***

Дані щодо передозування дулоксетину обмежені. Є повідомлення про випадки прийому великих доз (до 5400 мг) дулоксетину. Повідомлялося про летальні наслідки прийому препарату у комбінації з іншими лікарськими засобами або дулоксетину окремо у дозі близько 1000 мг. Симптоми передозування (у разі прийому з іншими лікарськими засобами або дулоксетину окремо) 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). Прокідність дихальних шляхів потрібно перевірити. Рекомендується проводити моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і підтримувальними заходами. Промивання шлунка може бути доцільним, якщо воно проводиться одразу після прийому препарату або із симптоматичною метою. 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.***

Згідно з даними досліджень, найчастіше спостерігалися такі побічні явища, як нудота, сухість у роті, втома, запор.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використано таку класифікацію:

дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $\square 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $\square 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $1/1000$ ), дуже рідко ( $\square 1/10000$ ), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Дуже часто

Часто

Нечасто

Рідко

Дуже рідко Невідомо

Інфекції та інвазії		Ларингіт		
З боку імунної системи		Гіперчутливість	Анафілактичні реакції	
З боку ендокринної системи		Гіпотиреоз		
З боку метаболізму	Зниження апетиту	Дегідратація	Гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет), гіпонатріємія, СНАДГ <sup>6</sup>	
З боку психіки	Безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, розлади сну	Бруксизм, дезорієнтація, апатія, аномальні видіння та аномальний оргазм	Суїцидальний настрій <sup>5,6</sup> , суїцидальне мислення <sup>5,7</sup> , манія <sup>6</sup> , галюцинації, агресія та злобність <sup>4,6</sup>	
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, летаргія, сонливість, тремор, парестезія	Нервозність, розлади уваги, порушення смаку, поганий сон	Серотоніновий синдром <sup>6</sup> , судоми <sup>1,6</sup> , міоклонія, акатизія <sup>6</sup> , психомоторне занепокоєння <sup>6</sup> , екстрапірамідні розлади <sup>6</sup> , дискінезія, синдром неспокойних ніг	
З боку органів зору	Розпливчасте зображення	Мідріаз, розлади зору, сухість очей	Глаукома	
З боку органів слуху	Вертиго	Дзвін у вухах <sup>1</sup> , біль у вухах		
З боку серцевої системи		Відчуття серцебиття, тахікардія	Суправентри-кулярна аритмія, фібриляція, найчастіше передсердна <sup>6</sup>	Стрессова кардіоміопатія (кардіоміопатія Такоцубо)
З боку судинної системи	Гіпертензія <sup>3,7</sup> , гіперемія	Втрата свідомості <sup>2</sup> , підвищення артеріального тиску <sup>3</sup>	Гіпертонічний криз <sup>3</sup> , ортостатична гіпотензія <sup>2</sup> , відчуття холоду в кінцівках	
З боку дихальної системи		Позіхання	Відчуття стискання у горлі, носова кровотеча, інтерстиційне захворювання легень <sup>10</sup> , еозинофільна пневмонія <sup>6</sup>	
З боку травної системи	Нудота, сухість у роті, запор	Діарея, блювання, диспепсія, біль у животі	Шлунково-кишкові кровотечі <sup>7</sup> , гастроентерит, стоматит, відрижка, гастрит, дисфагія, метеоризм, неприємний запах із рота	Наявність крові у випорожненнях, мікроскопічний коліт <sup>9</sup>
З боку гепатобіліарної системи				

		Підвищений рівень печінкових ензимів (аланін-трансамінази, аспартатаміно-трансферази, основна фосфатаза), гепатит <sup>3</sup> , гостре ураження печінки	Жовтяниця <sup>6</sup> , печінкова недостатність <sup>6</sup>	
З боку шкіри	Підвищене потовиділення	Висипання, нічна пітливість, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, підвищена схильність до утворення синців	Ангіоневротичний набряк <sup>6</sup> , синдром Стівенса-Джонсона <sup>6</sup> , реакції фотосенсибілізації	Шкірний васкуліт
З боку кістково-м'язової системи		Кістково- м'язовий біль, м'язовий спазм, відчуття скутості м'язів, тризм	Посмикування м'язів	
З боку сечовидільної системи		Утруднений початок сечовипускання, дизурія, ніктурія, полакіурія, аномальний запах сечі	Затримка сечі <sup>6</sup> , поліурія, зниження току сечі	
З боку репродуктивної системи		Гінекологічні кровотечі, симптоми менопаузи	Менструальні розлади, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологова кровотеча <sup>6</sup>	
Загальні розлади	Стомлюваність (10,9 %)	Астенія, лихоманка		
		Біль у грудях <sup>7</sup> ; падіння <sup>8</sup> ; погане самопочуття, відчуття холоду, спрага, нездужання, відчуття жару	Порушення ходи	
Проведені дослідження		Зниження маси тіла, збільшення маси тіла, підвищення рівня холестеролу в крові, підвищення рівня креатинін-фосфокінази	Підвищення рівня калію в крові	

<sup>1</sup> Випадки судом та дзвін у вухах спостерігалися також після переривання лікування.

<sup>2</sup> Випадки ортостатичної гіпотензії та втрати свідомості спостерігалися переважно на початку лікування.

<sup>3</sup> Пацієнтам, у яких спостерігається постійне підвищення артеріального тиску при прийомі дулоксетину, необхідно зменшувати дозу або поступово припиняти терапію препаратом.

<sup>4</sup> Про випадки агресії та злості повідомлялося на початку лікування та після переривання лікування.

<sup>5</sup> Про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомлялося протягом лікування та одразу після переривання лікування.

<sup>6</sup> Встановлена частота побічних реакцій з постмаркетингових досліджень, що не спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

<sup>7</sup> Статистично значуще не відрізняються від таких при застосуванні плацебо.

<sup>8</sup> Падіння найчастіше спостерігалось у пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років).

<sup>9</sup> Розрахункова частота на основі всіх даних клінічних досліджень.

<sup>10</sup> Оцінка частоти на основі плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

Припинення терапії (особливо раптове переривання) часто супроводжується синдромом відміни. Найчастішими побічними реакціями у такому випадку є запаморочення, порушення чутливості (включаючи парестезію або відчуття ураження електричним струмом, особливо в голові), порушення сну (включаючи безсоння та сильні марення), втома, сонливість, слабкість, ажитація або тривожність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, міалгія, дратівливість, діарея, гіпергідроз та запаморочення. Рекомендується поступове припинення терапії.

Зазвичай для СІЗС і ІЗС ці події є легкими або помірними та проходять самостійно; 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 хворих із 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 дулоксетин, так і плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52 тижнів, спостерігалось збільшення рівня HbA1c як у групі дулоксетину, так і в групі звичайного догляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалось незначне збільшення рівня глюкози в крові натще та загального холестерину у пацієнтів із застосуванням дулоксетину, тоді як у цих лабораторних дослідженнях спостерігалось незначне зменшення кількості груп ризику.

#### Повідомлення про 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 їх 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 при температурі не вище 25 °C 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.