ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РЕВІВАЛ®

(REVIVAL)

Склад:

діюча речовина: дулоксетину гідрохлорид;

1 капсула гастрорезистентна тверда містить дулоксетину гідрохлорид 33,68 мг, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або дулоксетину гідрохлорид 67,35 мг, що еквівалентно дулоксетину 60 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний (сахароза, крохмаль кукурудзяний), гіпромелоза 2910/5mPa.s, кросповідон тип А, сахароза, гіпромелози ацетату сукцинат, триетилцитрат (Е 1505), тальк, макрогол 8000, титану діоксид (Е 171);

оболонка капсули (для капсул 30 мг)

склад оболонки капсули: титану діоксид (Е 171), желатин, патентований синій V (Е 131), натрію лаурилсульфат, кармоїзин (Е 122), вода очищена;

оболонка капсули (для капсул 60 мг)

склад оболонки капсули: титану діоксид (Е 171), желатин, натрію лаурилсульфат, еритрозин (Е 127), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), вода очищена.

Лікарська форма. Капсули гастрорезистентні тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 30 мг: тверді желатинові капсули розміром «3» з білим корпусом та синьою кришечкою, які містять пелети майже білого кольору;

капсули 60 мг: тверді желатинові капсули розміром «0» з світло-сірим корпусом та рожевою кришечкою, які містять пелети майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну (5-НТ) і норадреналіну (NA). Він незначною мірою інгібує захоплення дофаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і 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. Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС.

Клінічна ефективність та безпека

Великий депресивний розлад (ВДР): ефективність дулоксетину була продемонстрована в дослідженнях з вивчення впливу фіксованих доз препарату у дорослих пацієнтів із 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 вивчалася ефективність дулоксетину для профілактики рецидивів, було встановлено, що препарат 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 досліджували. Дослідження, що проводили із залученням дітей віком від 7 до 17 років із ВДР, показало, що ні дулоксетин, ні основна контрольна група 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 повідомляли про суїцидальну поведінку. Лікування дулоксетином продемонструвало статистично більш значуще покращання стану пацієнтів з ГТР. Дулоксетин не продемонстрував ефективності у зменшенні 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.

Абсорбція. При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 6 годин після прийому препарату. Абсолютна пероральна біодоступність дулоксетину становила від 32 % до 80 % (середнє значення 50 %). Прийом їжі затримує час абсорбції, час досягнення максимальної концентрації збільшується з 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 α_1-кислим глікопротеїном. Порушення функції нирок або печінки не впливають 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 видимий плазмовий 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 (видимий плазмовий кліренс приблизно на 50 % нижчий у жінок). Виходячи з перекриття діапазону кліренсу, фармакокінетичні відмінності, зумовлені статтю, не є обгрунтованими, 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 обгрунтувати 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, спостерігалося подвійне збільшення концентрації дулоксетину і площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями. Фармакокінетичні дані щодо дулоксетину обмежені у пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок.

Печінкова недостатність. Помірна печінкова недостатність (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) впливала на фармакокінетику дулоксетину. Порівняно зі здоровими добровольцями видимий плазмовий кліренс дулоксетину був на 79 % нижчим, видимий кінцевий період напіввиведення був у 2,3 раза довшим, а AUC – у 3,7 раза вищим у пацієнтів із захворюванням печінки середнього ступеня тяжкості. 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 великого депресивного розладу.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Лікарський засіб Ревівал® призначений для дорослих пацієнтів.

Для додаткової інформації див. розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання.

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

Одночасне застосування з неселективними незворотними інгібіторами моноамінооксидази (ІМАО) протипоказане. Захворювання печінки, що може спричинити печінкову недостатність.

Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2) через підвищення концентрації дулоксетину у плазмі крові. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

ІМАО. Через ризик виникнення серотонінового синдрому дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з неселективними необоротними ІМАО або протягом 14 днів після припинення їх застосування. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину, інгібітори МАО не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування препарату Ревівал® із селективними оборотними інгібіторами МАО, такими як моклобемід, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Антибіотик лінезолід – це зворотний неселективний інгібітор МАО, його не слід призначати пацієнтам, які отримують препарат Ревівал® (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 збільшує AUC0-t у 6 разів. У зв'язку з цим дулоксетин не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2, зокрема з флувоксаміном (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Серотоніновий синдром. 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. Потрібно з обережністю призначати дулоксетин у комбінації 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.

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP1A2. Фармакокінетика теофіліну, субстрату CYP1A2, суттєво не впливає на одночасне застосування з дулоксетином (60 мг 2 рази на добу).

Лікарські засоби, 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. Одночасне призначення дулоксетину (40 мг 2 рази на добу) збільшує стаціонарний стан (AUC) толтеродину (2 мг 2 рази на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику його активного 5-гідроксил метаболіту та не потребує коригування дози. З обережністю рекомендується застосовувати препарат Ревівал® разом із лікарськими засобами, які переважно метаболізуються CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти, такі як нортриптилін, амітриптилін та іміпрамін), особливо якщо вони мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, флекаїнід, пропафенон і метопролол).

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.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин з обережністю слід призначати разом з 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 відношення (МНВ), коли пацієнти разом із дулоксетином отримували варфарин. Проте одночасне застосування дулоксетину та варфарину у стаціонарних умовах здоровим добровольцям у рамках дослідження клінічної фармакології не призвело до клінічно значущої зміни у МНВ порівняно з початковим рівнем або у фармакокінетиці R- або S-варфарину.

Вплив інших лікарських засобів на дулоксетин.

Антациди та антагоністи H_2. Одночасне застосування дулоксетину з антацидами, що містять алюміній і магній, або 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.

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 повідомлення про прояв мідріазу у зв’язку з прийомом дулоксетину, тому призначати Ревівал® пацієнтам із підвищеним внутрішньоочним тиском або у разі

ризику гострої вузькокутової глаукоми потрібно з обережністю.

Артеріальний тиск та серцебиття. У деяких пацієнтів прийом дулоксетину призводить до підвищення артеріального тиску та клінічно значущої артеріальної гіпертензії. Це може бути пов'язано з норадренергічним ефектом дулоксетину. Повідомляли про випадки гіпертонічного кризу з дулоксетином, особливо у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Тому у пацієнтів з відомою артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску, особливо протягом першого місяця лікування. Препарат Ревівал® слід застосовувати з обережністю пацієнтам, чий стан може бути поставлений під загрозу збільшенням пульсу або підвищенням артеріального тиску. Також слід з обережністю застосовувати дулоксетин з 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 препарату Ревівал®, слід вирішити питання щодо зменшення дози або поступового припинення його застосування (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією препарат Ревівал® не слід застосовувати (див. розділ «Протипоказання»).

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

Серотоніновий синдром/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, ІЗЗСН, трициклічні антидепресанти або триптани), агенти, які погіршують метаболізм серотоніну, такі як інгібітори МАО, або з антипсихотичними засобами або іншими антагоністами допаміну, які можуть впливати на серотонергічні 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), 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 найважчій формі може нагадувати злоякісний нейролептичний синдром, який включає гіпертермію, ригідність м'язів, підвищений рівень креатинкінази в сироватці крові, вегетативну нестабільність із можливими швидкими коливаннями життєвих показників та зміною психічного стану.

Якщо одночасне лікування дулоксетином та іншими серотонінергічними/нейролептичними 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.

Звіробій (Hypericum perforatum). Побічні реакції можуть бути більш поширеними при одночасному застосуванні препарату Ревівал® та рослинних препаратів, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*).

Суїцид.

Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад. Депресія, пов'язана із підвищеним ризиком суїцидального мислення, нанесення ушкоджень собі та суїциду (суїцидальні прояви). Ризик зберігається до настання істотної ремісії. Оскільки поліпшення не може наступити протягом перших декількох тижнів лікування або більше, пацієнти повинні перебувати під пильним контролем до настання поліпшення. Загальний клінічний досвід показує, що ризик самогубства може збільшитися на ранніх стадіях одужання.

Інші психічні розлади, для лікування яких показаний дулоксетин, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальних явищ. 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, тому повинні знаходитися під пильним спостереженням під час лікування. 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»). Необхідний ретельний контроль за пацієнтами, особливо за тими, хто знаходиться у групі високого ризику, протягом терапії, особливо на початку лікування і при зміні доз препарату. Пацієнти та особи, які здійснюють догляд за ними, повинні бути поінформовані про необхідність контролювати будь-яке клінічне погіршення, виникнення суїцидальної поведінки або думок та незвичних змін у поведінці, та про необхідність звернення за медичною допомогою одразу ж у випадку появи цих симптомів.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль. Зафіксовано поодинокі випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після припинення його застосування, як і при прийомі інших лікарських засобів із подібною фармакологічною дією (антидепресанти). Що стосується факторів ризику суїцидальності при депресії, див. розділ вище. Лікарі мають інформувати пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які відчуття занепокоєння.

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 з участю дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо.

Кровотеча. Повідомляли про порушення гемостазу, такі як синці, зокрема пурпури, шлунково-кишкової кровотечі, із СІЗЗС і СІЗЗСН, включаючи дулоксетин. Дулоксетин може збільшити ризик виникнення післяпологової кровотечі (див. підрозділ

«Застосування у період вагітності або годування груддю»). Пацієнтам, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, які можуть впливати на функцію тромбоцитів (наприклад, НПЗЗ або ацетилсаліцилова кислота), та пацієнтам з відомим геморагічним діатезом слід дотримуватися обережності.

Гіпонатріємія. При застосуванні дулоксетину зафіксовано випадки гіпонатріємії, включаючи випадки з рівнем натрію у сироватці крові нижче 110 ммоль/л. Гіпонатріємія може бути пов'язана із синдромом порушення секреції антидіуретичного гормону. Більшість випадків гіпонатріємії було зафіксовано у пацієнтів літнього віку, особливо у поєднанні з умовами, які призводять до зміни балансу рідини. Необхідно з обережністю призначати препарат пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку гіпонатріємії (пацієнти літнього віку, пацієнти із цирозом печінки та дегідратацією, пацієнтам, які отримують діуретики).

Синдром відміни. Симптоми синдрому відміни виникають часто, особливо при раптовому припиненні лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик виникнення симптомів відміни при застосуванні СІЗЗС і СІЗЗСН залежить від декількох факторів, включаючи тривалість і дозу терапії та швидкість зменшення 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. Вони зазвичай виникають протягом перших кількох днів після припинення лікування, але надходили поодинокі повідомлення про виникнення таких симптомів у пацієнтів, які через неуважність 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. Тому рекомендується поступово зменшувати дозу дулоксетину при припиненні лікування протягом не менше 2 тижнів залежно до потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Акатизія / психомоторне занепокоєння. Застосування дулоксетину було пов'язане з розвитком акатизії, що характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним занепокоєнням і потребою рухатися, часто супроводжуючись нездатністю сидіти або стояти на місці. Це явище більш імовірно виникає протягом перших кількох тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози може бути шкідливим.

Статева дисфункція. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) / інгібітори зворотного захоплення серотоніну норепінефрину (ІЗЗСН) можуть спричиняти симптоми статевої дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомляли про довготривалу статеву дисфункцію, коли симптоми тривали, незважаючи на припинення прийому дії СІЗЗС / ІЗЗСН.

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. Ураження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають препарати, що можуть спричинити ураження печінки.

Пацієнти літнього віку. Дані щодо застосування дулоксетину у дозуванні 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»).

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.

Наявність сахарози. Цей лікарський засіб містить сахарозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості фруктози, мальабсорбції глюкози або галактози або недостатністю сахарази-ізомальтази не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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.

Вагітність. Дослідження на тваринах показали, що репродуктивна токсичність при рівнях системної експозиції (AUC) дулоксетину нижча, 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 свідчать, що застосування СІЗЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, може збільшити ризик розвитку персистуючої легеневої гіпертензії у новонароджених (ПЛГН). Хоча зв’язок ПЛГН з лікуванням СІЗЗСН не досліджували, цей потенційний ризик не може бути виключений для дулоксетину з урахуванням відповідного механізму 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 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.

Період годування груддю. За даними дослідження, проведеного у шести лактуючих матерів, які не годували своїх дітей, дулоксетин дуже слабо проникає у грудне молоко в організмі людини. Встановлена доза для дитини з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла становить приблизно 0,14 % материнської дози (див. розділ «Фармакокінетика»). Безпека застосування дулоксетину

дітям невідома, тому прийом Ревівалу® у період грудного годування 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. Ревівал® може спричиняти седативний ефект та запаморочення. Тому при виникненні седації або запаморочення пацієнти повинні уникати потенційно небезпечних робіт, таких як водіння або експлуатація машин.

Спосіб застосування та дози.

Великий депресивний розлад. Початкова та рекомендована підтримувальна доза становить

60 мг 1 раз на добу незалежно від прийому 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 пацієнти, які не реагують на початкову рекомендовану дозу, можуть отримати користь від 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.

Генералізований тривожний розлад. Рекомендована початкова доза становить 30 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Пацієнтам із недостатнім ефектом лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу, 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 розглядати 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 становить 60 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Застосування препарату понад 60 мг 1 раз на добу до максимальної дози 120 мг на добу, що приймались 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 хворих із неадекватною початковою реакцією додаткова реакція після цього періоду навряд чи можлива.

Необхідно регулярно оцінювати терапевтичну користь (принаймні кожні 3 місяці) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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 препарату Ревівал® у дозі 120 мг на добу при великому депресивному розладі або генералізованому тривожному розладі, для яких дані обмежені (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з печінковою недостатністю. Ревівал® не слід призначати пацієнтам з захворюванням печінки, що можуть спричинити печінкову недостатність (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Коригувати дозування не потрібно для пацієнтів з легким або середнім ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв). Ревівал® не слід застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв, див. розділ «Протипоказання»).

Припинення лікування. Слід уникати різкого припинення лікування. Дозу потрібно поступово зменшувати протягом періоду щонайменше від одного до двох тижнів, щоб зменшити ризик розвитку симптомів 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 (до 18 років) не вивчали, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми. Повідомляли про випадки передозування при застосуванні дулоксетину у дозі 5400 мг як монотерапії або у комбінації з іншими лікарськими засобами. Зафіксовано летальні випадки, насамперед при змішаному передозуванні, а також при застосуванні дулоксетину у дозі приблизно 1000 мг. Ознаки та симптоми передозування (дулоксетин окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами): сонливість, кома, синдром серотоніну, судоми, блювання і тахікардія.

Лікування. Специфічні антидоти невідомі. При появі серотонінового синдрому необхідне специфічне лікування (ципрогептадин та/або контроль температури). Необхідно перевірити прохідність дихальних шляхів. Рекомендується моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і

підтримувальними заходами. Промивання шлунка може бути доречним, 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.

Найчастіше повідомляли про нудоту, головний біль, сухість у роті, сонливість і запаморочення. Більшість звичайних побічних реакцій були легкої і помірної інтенсивності. Вони зазвичай виникали 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 (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (неможливо визначити за наявними даними). У межах кожної групи частоти небажані ефекти представлені в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: нечасто – ларингіт.

З боку ендокринної системи: рідко – гіпотиреоз.

З боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції, гіперчутливість.

З боку обміну речовин і харчування: часто – зниження апетиту; нечасто – гіперглікемія (особливо у пацієнтів з цукровим діабетом); рідко – дегідратація, гіпонатріємія, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону[6].

З боку психіки: часто – безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, аномальні видіння та аномальний оргазм, незвичні сновидіння; нечасто – суїцидальне мислення[5,7], розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія; рідко – суїцидальна поведінка[5,7], манія, галюцинації, агресія та злість[4].

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, сонливість; часто – запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; нечасто – міоклонія, акатизія[7], нервозність, розлади уваги, дисгевзія, дискінезія, синдром неспокійних ніг, поганий сон; рідко – серотоніновий синдром[6], судоми[1], психомоторне занепокоєння[6], екстрапірамідні розлади[6].

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

З боку органів слуху і лабіринту: часто – дзвін у вухах[1], нечасто – запаморочення, біль у вухах.

З боку серця: часто – відчуття серцебиття; нечасто – тахікардія, суправентрикулярна аритмія, головним чином фібриляція передсердь; невідомо – стресова кардіоміопатія (кардіоміопатія Такоцубо).

З боку судин: часто – підвищення артеріального тиску[3], припливи жару; нечасто – артеріальна гіпертензія[3,7], ортостатична гіпотензія[2], втрата свідомості[2], відчуття холоду в кінцівках; рідко – гіпертонічний криз[3,6].

З боку дихання, грудної клітки та середостіння: часто – позіхання; нечасто – ларингоспазм, носова кровотеча; рідко - інтерстиціальне захворювання легень[10], еозинофільна пневмонія[6].

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто – підвищений рівень печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза), гепатит[3], гостре ураження печінки; рідко – жовтяниця[6], печінкова недостатність[6].

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – підвищене потовиділення, висипання, нечасто – нічна пітливість, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, фоточутливість, підвищена схильність до утворення синців; рідко – ангіоневротичний набряк[6], синдром Стівенса-Джонсона[6]; дуже рідко – шкірний васкуліт.

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

З боку нирок та сечового міхура: часто – дизурія, полакурія; 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 або затримка еякуляції, нечасто – менструальні розлади, статева дисфункція, гінекологічні кровотечі, тестикулярний біль; рідко – симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологова кровотеча[6].

Загальні розлади: часто – втома, падіння[8]; нечасто – біль у грудях[7], погане самопочуття, відчуття холоду, озноб, спрага, слабкість, відчуття жару, порушення ходи.

Проведені дослідження: часто – зниження маси тіла; нечасто – збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові, збільшення рівня калію у крові; рідко –підвищення рівня холестеролу 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]Див. розділ «Особливості застосування».

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

[5]Про випадки суїцидальних ідей та поведінки повідомляли під час лікування дулоксетином або одразу після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

[6]Встановлена частота побічних реакцій з постмаркетингових досліджень, що не спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

[7]Статистично значуще не відрізняються від плацебо.

[8]Випадки падінь були більш частими у пацієнтів 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 терапії дулоксетином (особливо раптове припинення) часто призводить до виникнення симптомів відміни. Запаморочення, порушення чутливості (включаючи парестезію або відчуття ураження електричним струмом, особливо в голові), порушення сну (включаючи безсоння та сильні марення), втома, сонливість, ажитація або тривожність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, міалгія, дратівливість, діарея, гіпергідроз є найчастішими зареєстрованими реакціями.

Зазвичай для СІЗЗС і СІЗЗСН 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, знижуючи дозу поступово (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

У 12-тижневій гострій фазі трьох клінічних досліджень дулоксетину у пацієнтів з діабетичним нейропатичним болем спостерігали невеликі, але статистично значущі підвищення рівня глюкози в крові натще у пацієнтів із застосуванням дулоксетину. Рівень HbA1c був стабільним як у пацієнтів, які приймали дулоксетин, так і в групі 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 із застосуванням дулоксетину, тоді як у цих лабораторних дослідженнях спостерігалося незначне зниження рівня у групі звичайного нагляду. 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.

Профіль побічних реакцій дулоксетину у дітей та підлітків подібний до того, що спостерігається у дорослих. У дітей при прийомі дулоксетину спостерігалося середнє зниження маси тіла на 0,1 кг протягом 10 тижнів досліджень порівняно із середнім збільшенням на 0,9 кг у пацієнтів із плацебо. Згодом протягом 4-6 місяців пацієнти в середньому переорієнтувалися на відновлення до очікуваного базового рівня маси тіла, виходячи з даних про популяцію з однолітками за віком та статтю.

У дослідженнях до 9 місяців спостерігалося загальне середнє зниження на 1 % у рості (зниження на 2 % у дітей у віці 7-11 років та підвищення у 0,3 % у підлітків (12-17 років)) при лікуванні дулоксетином педіатричних пацієнтів.

Повідомлення 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 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. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи, в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Константинуполес 1-10, Лімассол, 3011, Кіпр/

Konstantinoupoleos 1-10, Limassol, 3011, Cyprus.