

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДЮЛОК®**

**(DYULOK)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* дулоксетин;

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

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

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

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

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

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

**Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Дулоксетин — це комбінований 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.

Дулоксетин дозозалежно підвищує позаклітинні рівні серотоніну та норадреналіну в різних ділянках мозку тварин.

Дулоксетин нормалізував больові пороги в кількох доклінічних моделях нейропатичного та запального болю й послабив больову поведінку в моделі постійного болю. Вважається, що гальмівна дія дулоксетину на біль є результатом потенціювання низхідних гальмівних шляхів болю в центральній нервовій системі.

### Клінічна ефективність і безпека

*Великий депресивний розлад:* дулоксетин досліджували в рамках клінічної програми, в якій брали участь 3158 пацієнтів (1285 пацієнто-років впливу), які відповідали критеріям DSM-IV для тяжкої депресії. Ефективність дулоксетину у рекомендованій дозі 60 мг 1 раз на добу була продемонстрована в трьох із трьох рандомізованих подвійно сліпих плацебоконтрольованих досліджень із застосуванням фіксованих доз у дорослих амбулаторних пацієнтів із великим депресивним розладом. Загалом ефективність дулоксетину була продемонстрована при добових дозах від 60 до 120 мг у п'яти із семи рандомізованих подвійно сліпих плацебоконтрольованих досліджень із фіксованою дозою у дорослих амбулаторних пацієнтів із великим депресивним розладом.

Дулоксетин продемонстрував статистичну перевагу над плацебо за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D) із 17 пунктів (включаючи як емоційні, так і соматичні симптоми депресії). Оцінка відповіді та ремісії також була статистично достовірно вищою при застосуванні дулоксетину порівняно з плацебо. Лише невелика частина пацієнтів, включених до ключових клінічних досліджень, мала тяжку депресію (вихідний рівень HAM-D > 25).

У дослідженні щодо запобігання рецидиву пацієнти, які реагували на 12-тижневе лікування дулоксетином 60 мг 1 раз на добу, були рандомізовані для прийому дулоксетину 60 мг 1 раз на добу або плацебо протягом наступних 6 місяців. Дулоксетин у дозі 60 мг 1 раз на добу продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з плацебо ( $p = 0,004$ ) за основним показником результату — запобігання рецидиву депресії, що вимірюється часом до рецидиву. Частота рецидивів протягом 6-місячного подвійно сліпого періоду спостереження становила 17 % та 29 % для дулоксетину та плацебо відповідно.

Протягом 52 тижнів плацебоконтрольованого подвійно сліпого дослідження пацієнти з рецидивом маніакально-депресивного розладу, які отримували дулоксетин, мали значно довший період безсимптомного лікування ( $p < 0,001$ ) порівняно з пацієнтами, рандомізованими у групу плацебо. Всі пацієнти раніше реагували на дулоксетин під час відкритого лікування (від 28 до 34 тижнів) у дозі від 60 мг до 120 мг на добу. Під час 52-тижневої плацебоконтрольованої фази подвійно сліпого лікування 14,4 % пацієнтів, які отримували дулоксетин, і 33,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, відчували повернення симптомів депресії ( $p < 0,001$ ).

Ефект дулоксетину 60 мг 1 раз на добу у пацієнтів похилого віку з депресією ( $\geq 65$  років) був

спеціально вивчений у дослідженні, яке показало статистично значущу різницю у зниженні показника HAM-D17 у пацієнтів, які отримували дулоксетин, порівняно з плацебо. Переносність дулоксетину у дозі 60 мг 1 раз на добу у пацієнтів похилого віку була порівнянна з переносністю у молодих людей. Однак дані про пацієнтів похилого віку, які отримували максимальну дозу (120 мг на добу), обмежені, і тому при лікуванні цієї групи населення рекомендується бути обережними.

*Генералізований тривожний розлад:* дулоксетин продемонстрував статистично значущу перевагу над плацебо у п'яти з п'яти досліджень, включаючи чотири рандомізовані подвійно сліпі плацебоконтрольовані дослідження гострих епізодів та дослідження профілактики рецидивів у дорослих пацієнтів із генералізованим тривожним розладом.

Дулоксетин продемонстрував статистично значущу перевагу над плацебо, що вимірюється покращенням загального бала за шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A) і загальної оцінки функціональних порушень за шкалою Шихана (SDS). Показники відповіді та ремісії також були вищими при застосуванні дулоксетину у порівнянні з плацебо. Дулоксетин продемонстрував покращення загального бала HAM-A, що можна порівняти з венлафаксином.

У дослідженні щодо запобігання рецидивам пацієнти, які відповіли на 6-місячну невідкладну терапію дулоксетином у відкритому режимі, були рандомізовані до групи дулоксетину або плацебо ще на 6 місяців. Дулоксетин від 60 мг до 120 мг 1 раз на добу продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ) у запобіганні рецидиву, що вимірюється часом до рецидиву. Частота рецидивів протягом 6-місячного подвійно сліпого періоду спостереження становила 14 % при застосуванні дулоксетину і 42 % у групі плацебо.

Ефективність дулоксетину 30–120 мг (гнучке дозування) 1 раз на добу у пацієнтів похилого віку ( $> 65$  років) із генералізованим тривожним розладом оцінювали в дослідженні, яке продемонструвало статистично значуще покращення загального бала HAM-A у пацієнтів, які отримували дулоксетин, у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо. Ефективність та безпека дулоксетину в дозі 30–120 мг 1 раз на добу у літніх пацієнтів з генералізованим тривожним розладом були подібними до тих, які спостерігалися у дослідженнях за участю молодих дорослих пацієнтів. Однак дані про пацієнтів похилого віку, які отримували максимальну дозу (120 мг на добу), обмежені, тому рекомендується бути обережним при застосуванні цієї дози літнім людям.

*Діабетичний периферичний нейропатичний біль:* ефективність дулоксетину для лікування діабетичного нейропатичного болю була встановлена в 2 рандомізованих 12-тижневих подвійно сліпих плацебоконтрольованих дослідженнях із фіксованою дозою за участю дорослих (від 22 до 88 років), які страждали на діабетичний нейропатичний біль протягом принаймні 6 місяців. Пацієнти, які відповідали діагностичним критеріям великого депресивного розладу, були виключені з цих досліджень. Основним показником результату був середній тиждень середнього болю протягом 24 годин, який був оцінений пацієнтами у щоденнику за 11-бальною шкалою Лайкерта.

В обох дослідженнях дулоксетин у дозі 60 мг 1 раз на добу та 60 мг 2 рази на добу значно зменшував біль у порівнянні з плацебо. У деяких пацієнтів ефект був помітний на першому тижні лікування. Різниця в середньому покращенні між двома групами активного лікування була незначною. Повідомляли принаймні про 30 % зменшення болю приблизно у 65 % пацієнтів, які отримували дулоксетин, порівняно з 40 % пацієнтів, які отримували плацебо. Аналогічні показники зменшення болю принаймні на 50 % склали 50 % і 26 % відповідно. Показники клінічної відповіді (зменшення болю на 50 % або більше) були проаналізовані залежно від того, чи відчував пацієнт сонливість під час лікування. У пацієнтів, які не

відчували сонливості, клінічна відповідь спостерігалася у 47 % пацієнтів, які отримували дулоксетин, і у 27 % пацієнтів, які отримували плацебо. Частота клінічних реакцій у пацієнтів, які відчували сонливість, склала 60 % при прийомі дулоксетину і 30 % при прийомі плацебо. Пацієнти, які не відчували зменшення болю на 30 % протягом 60 днів лікування, навряд чи досягли б цього рівня під час подальшого лікування.

У відкритому тривалому неконтрольованому дослідженні зменшення болю у пацієнтів, які відповіли на 8-тижневу невідкладну терапію дулоксетином у дозі 60 мг 1 раз на день, зберігалася протягом наступних 6 місяців, що визначалося за допомогою Короткого опитувальника шкали болю (BPI) за 24-годинним середнім показником болю.

### *Діти*

Дулоксетин не досліджувався у пацієнтів віком до 7 років. Два рандомізовані подвійно сліпі паралельні клінічні дослідження були проведені за участю 800 педіатричних пацієнтів віком від 7 до 17 років із великим депресивним розладом. Ці два дослідження включали гостру 10-тижневу контрольовану фазу з прийомом плацебо та флуоксетина з подальшим шестимісячним періодом активного контрольованого розширеного лікування. Ні дулоксетин (30–120 мг), ні активна контрольна група (флуоксетин 20–40 мг) не відрізнялися статистично від плацебо щодо зміни загального показника Дитячої шкали оцінки депресії (CDRS-R) від початкового рівня до кінцевої точки. Припинення прийому через небажані явища було вищим у пацієнтів, які приймали дулоксетин, ніж у пацієнтів, які отримували флуоксетин, переважно через нудоту. Протягом 10-тижневого періоду лікування повідомлялося про суїцидальну поведінку (дулоксетин 0/333 [0 %], флуоксетин 2/225 [0,9 %], плацебо 1/220 [0,5 %]). Протягом усього 36-тижневого курсу дослідження 6 з 333 пацієнтів, які спочатку були рандомізовані для отримання дулоксетину, і 3 з 225 пацієнтів, які спочатку були рандомізовані для отримання флуоксетину, мали суїцидальну поведінку (частота скоригована на експозицію 0,039 випадку на пацієнто-рік для дулоксетину і 0,026 для флуоксетину). Крім того, у одного пацієнта, який перейшов з плацебо на дулоксетин, спостерігалася суїцидальна поведінка під час прийому дулоксетину.

Рандомізоване подвійно сліпе плацебоконтрольоване дослідження було проведено за участю 272 пацієнтів віком 7–17 років із генералізованим тривожним розладом. Дослідження включало 10-тижневу плацебоконтрольовану гостру фазу з подальшим продовженням лікування на 18 тижнів. У цьому дослідженні використовувався гнучкий режим дозування, що дозволило повільно підвищувати дозу від 30 мг 1 раз на добу до більш високих доз (максимум 120 мг 1 раз на добу). Лікування дулоксетином показало статистично значущо більше поліпшення симптомів генералізованого тривожного розладу (ГТР), вимірюване за шкалою тяжкості PARS для ГТР (середня різниця між дулоксетином і плацебо 2,7 бала [95 % ДІ 1,3–4,0]), після 10 тижнів лікування. Збереження ефекту не оцінювалося. Протягом 10-тижневої фази гострого лікування не було статистично значущої різниці в припиненні лікування через побічні явища між групами дулоксетину і плацебо. Двоє пацієнтів, які перейшли з плацебо на дулоксетин після гострої фази, мали суїцидальну поведінку під час прийому дулоксетину протягом продовженої фази. Висновок про загальну користь/ризик у цій віковій групі не було зроблено.

Було проведено одне дослідження на педіатричних пацієнтах із синдромом ювенільної первинної фіброміалгії (JPFS), в якому група, яка отримувала дулоксетин, не відрізнялася від групи плацебо при первинному оцінюванні ефективності. Таким чином, немає жодних доказів ефективності у педіатричній популяції пацієнтів. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване паралельне дослідження дулоксетину проводилося у 184 підлітків віком від 13 до 18 років (середній вік 15,53 року) з JPFS. Дослідження включало 13-тижневий подвійний сліпий період, коли пацієнти були рандомізовані на прийом дулоксетину 30 мг/60 мг або

плацебо щодня. Дулоксетин не продемонстрував ефективності у зменшенні болю, виміряної за допомогою первинного показника результату Короткого опитувальника оцінки болю (BPI) середня кінцева точка оцінки болю: середня зміна найменших квадратів (LS) порівняно з вихідним рівнем середньої оцінки болю BPI через 13 тижнів становила -0,97 у групі плацебо, порівняно з -1,62 у групі дулоксетину 30/60 мг ( $p=0,052$ ). Результати безпеки цього дослідження узгоджувалися з відомим профілем безпеки дулоксетину.

#### *Фармакокінетика.*

Дулоксетин інтенсивно метаболізується окислювальними ферментами (CYP1A2 та поліморфним CYP2D6) з подальшою кон'югацією. Фармакокінетика дулоксетину демонструє велику варіабельність між суб'єктами (зазвичай 50–60 %), частково через стать, вік, статус куріння та статус метаболізму CYP2D6.

*Поглинання.* Дулоксетин добре всмоктується після перорального прийому,  $C_{max}$  досягається через 6 годин після прийому дози. Абсолютна біодоступність дулоксетину при пероральному прийомі коливалася від 32 % до 80 % (у середньому 50 %). Їжа затримує час досягнення піка концентрації з 6 до 10 годин і незначно зменшує ступінь всмоктування (приблизно на 11 %). Клінічного значення ці зміни не мають.

*Розподіл.* Дулоксетин приблизно на 96 % зв'язується з білками плазми людини. Дулоксетин зв'язується як з альбуміном, так і з альфа1-кислим глікопротеїном. Ниркова або печінкова недостатність не впливають на зв'язування з білками.

*Біотрансформація.* Дулоксетин інтенсивно метаболізується, і метаболіти виводяться в основному із сечею. Обидва цитохроми P450-2D6 і 1A2 каталізують утворення двох основних метаболітів, глюкуронідного кон'югата 4-гідроксидулоксетину та сульфатного кон'югата 5-гідрокси-6-метоксидулоксетину. На основі досліджень *in vitro* циркулюючі метаболіти дулоксетину вважаються фармакологічно неактивними. Фармакокінетика дулоксетину у пацієнтів, які погано метаболізують CYP2D6, спеціально не досліджувалася. Деякі дані свідчать про те, що рівні дулоксетину в плазмі крові у цих пацієнтів вищі.

*Виведення.* Період напіввиведення дулоксетину становить від 8 до 17 годин (у середньому 12 годин). Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс дулоксетину коливається від 22 л/год до 46 л/год (у середньому 36 л/год). Після перорального прийому уявний плазмовий кліренс дулоксетину коливається від 33 до 261 л/год (у середньому 101 л/год).

#### Особливі групи

*Стать.* У чоловіків і жінок були виявлені фармакокінетичні відмінності: плазмовий кліренс приблизно на 50 % нижчий у жінок. З огляду на подібність діапазону кліренсу фармакокінетичні відмінності на основі статі не виправдовують рекомендації щодо застосування нижчої дози для пацієнтів жіночої статі.

*Вік.* Між молодими і літніми жінками ( $\geq 65$  років) були виявлені фармакокінетичні відмінності: AUC збільшується приблизно на 25 %, а період напіввиведення приблизно на 25 % довший у літніх жінок, хоча величина цих змін недостатня для виправдання коригування дози. Згідно з загальними рекомендаціями, слід дотримуватися обережності при лікуванні літніх пацієнтів.

*Порушення функції нирок.* Пацієнти із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, мали у 2 рази вищі значення  $C_{max}$  та AUC дулоксетину

порівняно зі здоровими добровольцями. Дані щодо фармакокінетики дулоксетину у пацієнтів із легкою або помірною нирковою недостатністю обмежені.

**Печінкова недостатність.** Помірна печінкова недостатність (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) впливала на фармакокінетику дулоксетину. Порівняно зі здоровими добровольцями кліренс дулоксетину був на 79 % нижчий, період напіввиведення був у 2,3 раза довший і АUC — у 3,7 раза вища у пацієнтів із захворюваннями печінки середнього ступеня тяжкості. Фармакокінетику дулоксетину та його метаболітів не вивчали у пацієнтів з легкою або тяжкою печінковою недостатністю.

**Матері, які годують груддю.** Дію дулоксетину вивчали у 6 жінок під час лактації впродовж не менше 12 тижнів після пологів. Дулоксетин виявляється в грудному молоці, і його рівноважні концентрації в грудному молоці становлять приблизно одну чверть від концентрації в плазмі. Кількість дулоксетину в грудному молоці становить приблизно 7 мкг/добу при дозуванні 40 мг двічі на добу. Лактація не впливала на фармакокінетику дулоксетину.

**Діти.** Фармакокінетика дулоксетину у дітей віком від 7 до 17 років з тяжким депресивним розладом після перорального прийому від 20 до 120 мг 1 раз на день була охарактеризована за допомогою аналізу популяційного моделювання на основі даних 3 досліджень. Передбачувані рівні концентрації дулоксетину в плазмі у педіатричних пацієнтів переважно були в межах діапазону концентрацій, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

### **Протипоказання.**

Протипоказанням для застосування є підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.

Дулоксетин не можна призначати разом з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) і принаймні протягом 14 днів після припинення лікування інгібіторами МАО. З огляду на період напіввиведення дулоксетину інгібітори МАО не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином.

Дюлок® не можна призначати хворим з нестабільною гіпертензією, оскільки це може спровокувати гіпертонічний криз.

Дюлок® не можна призначати хворим з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс

креатиніну до 30 мл/хв).

Дюлок® не слід призначати пацієнтам із захворюваннями печінки — це може спричинити печінкову недостатність.

Дулоксетин не рекомендується призначати дітям у зв'язку з недостатністю даних щодо його безпеки та ефективності застосування цієї вікової категорії пацієнтів.

Дюлок® не слід призначати у комбінації з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2) через підвищення концентрації дулоксетину у плазмі крові.

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

*Ліки, що метаболізуються за допомогою CYP1A2.* Під час клінічного вивчення одночасного застосування теофіліну, субстрату CYP1A2, із дулоксетином (60 мг двічі на добу щодня) їх фармакокінетика значно не змінювалася.

*Інгібітори CYP1A2.* Оскільки CYP1A2 бере участь у метаболізмі 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 приблизно на 77 % і AUC<sub>0-t</sub> – у 6 разів. У зв'язку з цим Дюлок® не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2.

*Ліки, що метаболізуються за допомогою CYP2D6.* Дулоксетин — помірний інгібітор CYP2D6. У разі призначення дулоксетину у дозі 60 мг двічі на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується в 3 рази. Сумісне призначення дулоксетину (40 мг двічі на добу) збільшує стаціонарну AUC толтеродину (2 мг двічі на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксилметаболіту. З обережністю рекомендується застосовувати дулоксетин одночасно з лікарськими засобами, які переважно метаболізуються за допомогою CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти, такі як нортриптилін, амітриптилін та іміпрамін), особливо якщо вони мають вузький терапевтичний індекс (флакаїлід, пропafenон і метопролол).

*Ліки, що діють на центральну нервову систему.* Ризик застосування дулоксетину в комбінації з іншими лікарськими засобами, що впливають на центральну нервову систему, систематично не оцінювався, окрім випадків, згаданих у цьому розділі. При призначенні дулоксетину у комбінації з іншими ліками і речовинами, що діють на центральну нервову систему, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфіноміметики, фенобарбітал, антипсихотичні та седативні антигістамінні препарати), необхідно вживати певні запобіжні заходи.

*Інгібітори MAO.* Дулоксетин не слід призначати разом з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО) і протягом 14 днів після припинення їх застосування через ризик виникнення серотонінового синдрому. З огляду на період напіввиведення дулоксетину інгібітори MAO не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином. При прийомі оборотних селективних ІМАО, наприклад моклобеміду, ризик виникнення серотонінового синдрому менший, проте застосування такої комбінації не рекомендується. Антибіотик лінезолід — це оборотний неселективний ІМАО, і його не слід призначати пацієнтам, які застосовують дулоксетин.

*Серотоніновий синдром.* У рідкісних випадках серотоніновий синдром відзначається у пацієнтів при застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну / інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (CІЗЗС/ІЗЗНС) разом із серотонінергічними засобами. Потрібно з обережністю призначати Дюлок<sup>®</sup> у комбінації з серотонінергічними засобами, такими як CІЗЗС, ІЗЗНС, з трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, з ІМАО, такими як моклобемід або лінезолід, звіробій (*Hypericum perforatum*) або триптани, трамадол, пептидин та триптофан.

*Антикоагулянти та антитромботичні засоби.* Дулоксетин з обережністю призначають разом з пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з 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 введення дулоксетину і варфарину в стаціонарних умовах здоровим добровольцям у рамках дослідження клінічної фармакології не призвело до клінічно значущої зміни МНВ порівняно з вихідним рівнем або у фармакокінетиці R- чи 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 з лікарським засобом Дюлок<sup>®</sup> часто виникають побічні реакції.

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

*Антациди та блокатори гістамінових H<sub>2</sub>-рецепторів.* Прийом дулоксетину разом із антацидами, що містять алюміній і магній, або з фамотидином не впливає на швидкість або ступінь поглинання дулоксетину після введення 40 мг перорально.

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

### **Особливості застосування.**

#### **ПОПЕРЕДЖЕННЯ**

*Епілептичні напади та манії.* Як і у випадку застосування інших ліків, що діють на центральну нервову систему, для пацієнтів із 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 призначати дулоксетин пацієнтам із підвищеним внутрішньоочним тиском або при небезпеці 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. Повідомлялося про випадки гіпертонічного кризу при прийомі дулоксетину, особливо у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Для пацієнтів 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 дози або поступово відмінити препарат. Лікування пацієнтів з нестабільною гіпертензією не є доцільним.

*Геморагії.* Повідомлялося про кілька випадків геморагій, зокрема про пурпуру, шлунково-кишкову кровотечу та крововиливи при застосуванні C133C та I33CH, включаючи дулоксетин. Дулоксетин збільшує ризик виникнення післяпологової кровотечі. Пацієнти, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, які впливають на функцію тромбоцитів (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби або ацетилсаліцилова кислота), та пацієнти з геморагічним діатезом повинні дотримуватися обережності.

*Гіпонатріємія.* Гіпонатріємію було зареєстровано у пацієнтів при лікуванні дулоксетином, включаючи випадки, коли рівень натрію в сироватці крові був нижче 110 ммоль/л. Гіпонатріємія може бути пов'язана із синдромом порушення секреції антидіуретичного гормону. Більшість випадків гіпонатріємії спостерігалися у пацієнтів літнього віку, особливо за наявності гіпонатріємії в анамнезі або стану, що спричиняє зміну рідинного балансу. Необхідно з обережністю призначати хворим із підвищеним ризиком виникнення гіпонатріємії: людям літнього віку, особам з недостатністю антидіуретичного гормону, особам з цирозом печінки, дегідратацією, пацієнтам, які приймають діуретики.

*Синдром відміни.* Симптоми синдрому відміни є досить частими, особливо при різкому припиненні лікування. У клінічних дослідженнях небажані явища, що спостерігалися при раптовому припиненні лікування, виникали приблизно у 45 % пацієнтів, які приймали дулоксетин, і у 23 % пацієнтів, які приймали плацебо.

Ризик виникнення симптомів відміни, які спостерігаються при C133C та C133CH, може залежати від декількох факторів, включаючи тривалість лікування та дозу препарату, а також швидкість зниження дози. Зазвичай симптоми мають легкий та середній ступінь тяжкості, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути важкими 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 неувважність пропускали прийом дози препарату. Загалом, ці симптоми минають самі по собі протягом двох тижнів, хоча у деяких пацієнтів вони можуть тривати довше (2–3 місяці і більше). Припинення лікування має здійснюватися протягом не менше 2 тижнів із поступовим зменшенням дози.

*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. Подібні прояви виникають протягом перших кількох тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози лікарського засобу може завдати шкоди здоров'ю.

*Гепатит / підвищення рівнів ензимів печінки.* Значне підвищення рівнів 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 повідомлялося протягом перших місяців лікування. Ушкодження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають препарати, що можуть спричинити ушкодження печінки.

*Наявність цукрози і цукру.* Не можна призначати кишковорозчинні капсули Дюлок<sup>®</sup> пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахарази-ізомальтази.

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

*Серотоніновий синдром.* Як і при застосуванні інших серотонінергічних агентів, серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя, може виникнути при лікуванні дулоксетином, особливо при одночасному застосуванні з іншими серотоніновими засобами (включаючи СИЗЗС, ІЗЗСН, трициклічні антидепресанти і триптани), з препаратами, які погіршують метаболізм серотоніну, такими як ІМАО, з антипсихотичними препаратами або іншими антагоністами дофаміну, які можуть впливати на серотонінергічні нейромедіаторні системи (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни 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).

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*).

*Лікарські засоби, що містять дулоксетин.* Дулоксетин випускається під різними торговельними марками з різними показаннями до застосування (лікування діабетичного нейропатичного болю, великого депресивного розладу, генералізованого тривожного розладу та стресового нетримання сечі). Слід уникати одночасного застосування кількох препаратів, що містять дулоксетин.

*Суїцид. Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад.* Депресія пов'язана із підвищеним ризиком суїцидального мислення, самоушкодження та суїциду (явищ, пов'язаних із суїцидом). Ризик існує до досягнення значної ремісії. Стан 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.

Інші психічні стани, при яких призначається Дюлок<sup>®</sup>, також асоційовані із підвищеним ризиком виникнення суїцидальних явищ. Окрім того, ці психічні стани можуть бути коморбідні, якщо вони супроводжують великий депресивний розлад. Таким чином, необхідно вживати запобіжні заходи 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 необхідно здійснювати більш ретельний контроль під час лікування. Метааналіз плацебоконтрольованих клінічних досліджень застосування антидепресантів при порушенні психіки показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Повідомлялося про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після її припинення. Протягом терапії, особливо на ранніх етапах, необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, насамперед за тими, які знаходяться у групі ризику, а також здійснювати відповідну зміну дозування.

Уважне спостереження за пацієнтами, особливо за тими, які належать до групи високого ризику, повинно проводитися разом із медикаментозним лікуванням, особливо на ранній стадії лікування та після зміни дози лікарського засобу. Пацієнти (та особи, які доглядають за ними), повинні бути проінформовані про необхідність виявляти розвиток будь-якого клінічного погіршення, виникнення суїцидальної поведінки або думок та незвичних змін у поведінці, а також про необхідність невідкладного звернення за медичною допомогою, якщо ці симптоми з'являються.

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

*Діабетичний периферичний нейропатичний біль.* Повідомлялося 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.

*Люди літнього віку.* Дані щодо застосування лікарського засобу Дюлок<sup>®</sup> у дозуванні 120 мг людям літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені. Тому слід проявляти обережність у разі призначення максимального дозування літнім пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакологічні властивості»).

*Застосування дітям та підліткам (віком до 18 років).* Дюлок<sup>®</sup> не слід застосовувати при лікуванні дітей та підлітків (віком до 18 років). Суїцидальна поведінка (спроби самогубства і суїцидальні думки) та ворожнеча (переважно агресія, опозиційна поведінка і гнів) частіше спостерігалися у клінічних випробуваннях у дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Якщо на підставі клінічних потреб прийнято рішення про лікування, за пацієнтом необхідно встановити ретельне спостереження на предмет виникнення суїцидальних симптомів. Окрім того, відсутні довгострокові дані з безпеки у дітей

та підлітків щодо росту, дозрівання, когнітивного та поведінкового розвитку.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Фертильність.** У дослідженнях на тваринах дулоксетин не впливав на чоловічу фертильність. Вплив у жінок був очевидний лише у дозах, що спричиняють токсичну дію на організм матері.

**Вагітність.** Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність при AUC дулоксетину нижче, ніж максимальний рівень клінічної експозиції (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Згідно з даними двох великих обсерваційних досліджень, підвищення загального ризику виникнення великих вроджених вад розвитку не передбачається (одне з досліджень проводилося у США та включало 2500 осіб, які застосовували дулоксетин у I триместрі, а інше було проведене в ЄС та включало 1500 осіб, які застосовували дулоксетин у I триместрі). Аналіз специфічних вад розвитку, таких як вади розвитку серця, не показав переконливих результатів.

У дослідженні, проведеному в ЄС, вплив дулоксетину на організм матері на пізніх термінах вагітності (у будь-який час від 20 тижня гестаційного віку і до пологів) був пов'язаний із підвищеним ризиком передчасних пологів (майже у 2 рази, що відповідає приблизно 6 додатковим передчасним пологам на кожні 100 жінок, які застосовували дулоксетин на пізніх термінах вагітності). Більшість пологів відбулися у період з 35 до 36 тижня вагітності. В дослідженні, проведеному у США, цей зв'язок не відстежувався.

Дані спостережень США підтвердили підвищений ризик (майже у 2 рази) післяпологової кровотечі після прийому дулоксетину протягом місяця до пологів.

Епідеміологічні дані свідчать, що застосування СИЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, збільшує ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (СЛГН). Хоча зв'язок СЛГН із лікуванням СИЗС не досліджували, цей потенційний ризик не може бути виключений при застосуванні дулоксетину з огляду на відповідний механізм дії (гальмування 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 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.

Застосування дулоксетину під час вагітності рекомендується лише за умови, якщо очікуваний ефект перевищує ризик. Необхідно рекомендувати жінкам під час прийому дулоксетину повідомляти лікаря про те, що вони завагітніли або збираються завагітніти.

#### *Годування груддю*

За даними дослідження, проведеного у 6 жінок під час лактації, дулоксетин дуже слабо екскретується у грудне молоко в організмі людини. Встановлена доза для дитини з розрахунку міліграм на кілограм маси тіла становить 0,14 % від материнської дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Безпека застосування дулоксетину для дітей невідома, тому

годування груддю під час прийому дулоксетину не рекомендується.

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Дулоксетин може спричиняти седативний ефект і запаморочення. Тому у разі виникнення седативного ефекту або запаморочення пацієнти повинні уникати потенційно небезпечних робіт, таких як водіння або експлуатація машин.

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

*При великому депресивному розладі.* Дулоксетин призначається у дозі 60 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Деяким пацієнтам можна рекомендувати добову дозу вище 60 мг — до максимальної дози 120 мг на добу, розподіленої на 2 прийоми. Можливість призначення доз понад 120 мг систематично не оцінювалася.

Терапевтичний ефект виявляється протягом 2–4 тижнів.

Після закріплення антидепресивного ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців, щоб уникнути рецидиву. Для пацієнтів, які реагують на дулоксетин та мають в анамнезі повторні серйозні епізоди депресії, можна розглянути подальше тривале лікування у дозі 60–120 мг на добу.

*При генералізованому тривожному розладі.* Рекомендована початкова доза становить 30 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. У разі недостатнього ефекту лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу, що є звичайною підтримувальною дозою для більшості пацієнтів.

За умов недостатнього ефекту лікування в дозі 60 мг можна розглядати підвищення дози до 90 або 120 мг на добу. Підвищення дози повинно ґрунтуватися на клінічній відповіді та переносимості. Після закріплення ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців, щоб уникнути рецидивів.

*При діабетичному периферичному нейропатичному болю.* Рекомендована початкова доза становить 60 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Деяким пацієнтам можна призначати добову дозу вище 60 мг — до максимальної дози 120 мг на добу, розподіленої на 2 прийоми.

Терапевтичний ефект слід оцінювати через 2 місяці. У хворих з неадекватною початковою реакцією на лікування додаткова реакція після цього часу навряд чи можлива.

Терапевтичну користь слід повторно оцінювати (принаймні кожні 3 місяці)

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Корекція дози для пацієнтів зі слабкою та помірною стадіями ниркової недостатності не потрібна. Для лікування пацієнтів з нирковою

недостатністю у термінальній стадії (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) Дюлок® не застосовується.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Дюлок® не можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки, що можуть спричинити печінкову недостатність.

*Пацієнти літнього віку.* Для пацієнтів літнього віку не рекомендується регулювати дози лише на основі віку. Проте слід бути обережними при лікуванні літніх людей, особливо при застосуванні лікарського засобу Дюлок® у дозі 120 мг на добу при великому депресивному розладі, щодо якого дані обмежені (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

*Припинення лікування.* Варто уникати раптового припинення лікування. При припиненні лікування дозу лікарського засобу Дюлок® необхідно поступово знижувати протягом принаймні 1–2 двох тижнів, щоб знизити ризик розвитку симптомів відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Якщо після зниження дози препарату або в результаті припинення лікування розвиваються нестерпні симптоми, можна поновити застосування раніше призначеної дози. Згодом лікар може продовжити зменшувати дозу, але більш поступово.

*Діти.*

Дулоксетин не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років) для лікування великого депресивного розладу через відсутність достатніх даних щодо безпеки та ефективності (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Безпека й ефективність дулоксетину для лікування генералізованого тривожного розладу у дітей віком 7–17 років не встановлені. Поточні доступні дані наведені в розділах «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості».

Безпека й ефективність дулоксетину для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю не вивчалися. Даних немає.

### ***Передозування.***

Повідомлялося про випадки передозування дулоксетину після прийому окремо або з іншими лікарськими засобами у дозі 5400 мг. Відомо про деякі летальні випадки після передозування дулоксетину, переважно у комбінації з іншими лікарськими засобами, у дозі приблизно 1000 мг. Симптоми передозування (після прийому тільки дулоксетину або дулоксетину з іншими лікарськими засобами) включали сонливість, кому, серотоніновий синдром, судоми, блювання та тахікардію.

*Лікування при передозуванні.* Специфічні антидоти невідомі, при появі серотонінового синдрому необхідне специфічне лікування (ципрогептадин та/або контроль температури). Прокхідність дихальних шляхів необхідно перевірити. Рекомендується проводити моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і підтримуючими заходами. Промивання шлунка може бути доцільним, якщо воно проводиться одразу після прийому препарату або пацієнтам з наявними симптомами передозування. 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.

Найчастішими зареєстрованими небажаними реакціями у пацієнтів, які отримували дулоксетин, були нудота, головний біль, сухість у роті, сонливість та запаморочення. Більшість поширених небажаних реакцій були легкого або середнього ступеня, зазвичай виникали на початку лікування і мали тенденцію до зникнення, навіть при продовженні терапії.

У таблиці нижче наведено побічні реакції при прийомі дулоксетину відповідно до даних, отриманих зі спонтанних звітів та у ході плацебоконтрольованих клінічних досліджень.

Оцінка частоти: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\,000$  та  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ).

| Дуже часто                         | Часто                                                                              | Нечасто                                                                                                                          | Рідко                                                                                                                                    | Дуже рідко |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Інфекції та інвазії                |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
|                                    |                                                                                    | Ларингіт                                                                                                                         |                                                                                                                                          |            |
| З боку ендокринної системи         |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
|                                    |                                                                                    |                                                                                                                                  | Гіпотиреоз                                                                                                                               |            |
| З боку імунної системи             |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
|                                    |                                                                                    |                                                                                                                                  | Анафілактичні реакції, гіперчутливість                                                                                                   |            |
| З боку обміну речовин і харчування |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
|                                    | Зниження апетиту                                                                   | Гіперглікемія (особливо у пацієнтів із цукровим діабетом)                                                                        | Дегідратація, гіпонатріємія, недостатність антидіуретичного гормону (АДГ) <sup>6</sup>                                                   |            |
| З боку психіки                     |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
|                                    | Безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, аномальні видіння та аноргазмія | Розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія, суїцидальне мислення <sup>5,7</sup>                                                | Манія, галюцинації, агресія та злобність <sup>4</sup> , суїцидальна поведінка <sup>5,7</sup>                                             |            |
| З боку нервової системи            |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
| Головний біль, сонливість          | Тремор, парестезія, запаморочення, летаргія                                        | Міоклонія, акатизія <sup>7</sup> , нервозність, розлади уваги, дискінезія, порушення смаку, синдром неспокійних ніг, поганий сон | Серотоніновий синдром <sup>6</sup> , судоми <sup>1</sup> , психомоторне занепокоєння <sup>6</sup> , екстрапірамідні розлади <sup>6</sup> |            |
| З боку органів зору                |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
|                                    | Розпливчасте зображення                                                            | Мідріаз, розлади зору                                                                                                            | Глаукома                                                                                                                                 |            |
| З боку органів слуху та лабіринту  |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
|                                    | Дзвін у вухах <sup>1</sup>                                                         | Запаморочення, біль у вухах                                                                                                      |                                                                                                                                          |            |
| З боку серця                       |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |
|                                    | Серцебиття                                                                         | Тахікардія, суправентрикулярна аритмія, фібриляція, найчастіше передсердна                                                       |                                                                                                                                          |            |
| З боку судин                       |                                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                                                          |            |

|                                                        |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                        | Припливи, підвищення артеріального тиску <sup>3</sup>        | Артеріальна гіпертензія <sup>3,7</sup> , , ортостатична гіпотензія <sup>2</sup> , втрата свідомості <sup>2</sup> , відчуття холоду в кінцівках             | Гіпертонічний криз <sup>3,6</sup>                                                                      |                    |
| З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|                                                        | Позіхання                                                    | Ларингоспазм, носова кровотеча                                                                                                                             | Інтерстиційне захворювання легень <sup>10</sup> , еозинофільна пневмонія <sup>6</sup>                  |                    |
| З боку шлунково-кишкової системи                       |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
| Нудота, сухість у роті                                 | Запор, діарея, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі | Шлунково-кишкові кровотечі <sup>7</sup> , гастроентерит, відрижка, гастрит, дисфагія                                                                       | Стоматит, неприємний запах із рота, наявність крові у випорожненнях, мікроскопічний коліт <sup>9</sup> |                    |
| З боку печінки і жовчовивідних шляхів                  |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|                                                        |                                                              | Підвищений рівень печінкових ензимів (аланін-амінотрансфераза, аспартат-амінотрансфераза, лужна фосфатаза), гепатит <sup>3</sup> , гостре ураження печінки | Жовтяниця <sup>6</sup> , печінкова недостатність <sup>6</sup>                                          |                    |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини                  |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|                                                        | Підвищене потовиділення, висипання                           | Нічна пітливість, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, фотосенсибілізація, підвищена схильність до утворення синців                             | Ангіоневротичний набряк <sup>6</sup> , синдром Стівенса — Джонсона <sup>6</sup>                        | Шкір-ний васку-літ |
| З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини  |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|                                                        | Кістково- м'язовий біль, м'язовий спазм                      | Посмикування м'язів, відчуття скутості м'язів                                                                                                              | Тризм                                                                                                  |                    |
| З боку нирок та сечовивідних шляхів                    |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|                                                        | Дизурія, полакіурія                                          | Затримка сечовипускання, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі                                                         | Аномальний запах сечі                                                                                  |                    |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз        |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|                                                        | Еректильна дисфункція, порушення або затримка еякуляції      | Менструальні розлади, сексуальна дисфункція, гінекологічні кровотечі, тестикулярний біль                                                                   | Симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологова кровотеча <sup>6</sup>               |                    |
| Загальні розлади                                       |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|                                                        | Стомлюваність, падіння <sup>8</sup>                          | Біль у грудях <sup>7</sup> , погане самопочуття, відчуття холоду, спрага, озноб, слабкість, відчуття жару, порушення ходи                                  |                                                                                                        |                    |
| Проведені дослідження                                  |                                                              |                                                                                                                                                            |                                                                                                        |                    |
|                                                        | Зниження маси тіла                                           | Збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня калію в крові                                                          | Підвищення рівня холестеролу в крові                                                                   |                    |

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

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



початку лікування.

<sup>3</sup> Див. розділ «Особливості застосування».

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

<sup>5</sup> Про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомлялося під час лікування та одразу після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»). .

<sup>6</sup> Частота побічних реакцій встановлена з постмаркетингових досліджень; не спостерігалися у плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях.

<sup>7</sup> Статистично значуще не відрізняються від таких у групі плацебо.

<sup>8</sup> Випадки падінь були більш частими у людей літнього віку ( $\geq 65$  років).

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

<sup>10</sup> Оцінка частоти на основі плацебоконтрольованих клінічних досліджень.

Припинення терапії (особливо різке переривання) часто супроводжується синдромом відміни. Найчастішими побічними реакціями у такому випадку є: запаморочення, сонливість, порушення чутливості (включаючи парестезію або відчуття проходження електричного струму, особливо в голові), порушення сну (включаючи безсоння та сильні марення), втома, сонливість, тривога або занепокоєння, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, міалгія, дратівливість, діарея, гіпергідроз та вертиго.

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

У 12-тижневій гострій фазі трьох клінічних випробувань дулоксетину у пацієнтів з діабетичним нейропатичним болям спостерігали невелике, але статистично значуще підвищення рівня глюкози в крові натще. Рівень  $HbA_{1c}$  був стабільним як у групі пацієнтів, які приймали дулоксетин, так і в групі плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52 тижнів, спостерігалось збільшення рівня  $HbA_{1c}$  як у групі дулоксетину, так і в групі звичайного нагляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалось невелике збільшення рівня глюкози в крові натще та загального холестерину у пацієнтів при застосуванні дулоксетину, тоді як ці лабораторні аналізи показали незначне зниження рівня у групі звичайного нагляду.

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

*Діти*

У клінічних дослідженнях дулоксетином лікували 509 педіатричних пацієнтів віком від 7 до 17 років із великим депресивним розладом і 241 педіатричного пацієнта віком від 7 до 17 років із генералізованим тривожним розладом. Загалом профіль побічних реакцій дулоксетину у дітей та підлітків був подібним до такого, що спостерігався у дорослих.

Загалом у 467 педіатричних пацієнтів, спочатку рандомізованих для прийому дулоксетину у клінічних випробуваннях, спостерігалось середнє зниження ваги на 0,1 кг через 10 тижнів порівняно із середнім збільшенням на 0,9 кг у 353 пацієнтів, які отримували плацебо. Згодом, протягом періоду продовження від чотирьох до шести місяців, у пацієнтів у середньому спостерігалась тенденція до відновлення до очікуваного вихідного відсотка ваги на основі популяційних даних щодо однолітків того ж віку та статі.

У дослідженнях тривалістю до 9 місяців у дітей, які отримували дулоксетин, спостерігалось загальне середнє зниження процентилу росту на 1 %: зниження на 2 % у дітей (7-11 років) і збільшення на 0,3 % у підлітків (12-17 років) (див. розділ «Особливості застосування»).

### 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 їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Капсули кишковорозчинні тверді по 30 мг або 60 мг. По 10 капсул у блістерах. По 3 або 6 блістерів у пачці (пакування із in bulk фірми-виробника Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія).

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.