

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Симода

Склад:

діюча речовина: duloxetine;

1 капсула гастрорезистентна тверда містить дулоксетину гідрохлорид, що еквівалентно дулоксетину 30 мг або 60 мг;

допоміжні речовини: цукрові сфери, гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, гіпромелози фталат, триетилцитрат, тальк.

Лікарська форма. Капсули гастрорезистентні тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

30 мг: капсули із сірим непрозорим корпусом та синім непрозорим ковпачком; маркування: «DLX 30» на корпусі і ковпачку капсули;

60 мг: капсули із сірим непрозорим корпусом та білим непрозорим ковпачком; маркування: «DLX 60» на корпусі і ковпачку капсули.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Психоаналептики. Антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дулоксетин – це поєднаний інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину та, як наслідок, посиленням серотонергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС.

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація

досягається через 6 годин після прийому препарату. Вживання їжі затримує час абсорбції, час досягнення максимальної концентрації збільшується з 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно на 11 %).

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

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

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

Ниркова недостатність. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалось подвійне збільшення концентрації дулоксетину і величин експозиції (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями. Отже, пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю потрібно призначати нижчу початкову дозу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування периферичного нейропатичного болю при діабеті.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Протипоказання.

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

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

Симоду не можна призначати хворим із нестабільною гіпертензією, оскільки це може спровокувати гіпертонічний криз.

Лікарський засіб не можна призначати хворим із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну до 30 мл/хв).

Симоду не слід призначати пацієнтам із захворюваннями печінки, оскільки це може спричинити печінкову недостатність.

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

Також лікарський засіб 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.

Інгібітори CYP1A2. Оскільки CYP1A2 бере участь у метаболізмі дулоксетину, одночасне застосування дулоксетину із сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, імовірно, призведе до підвищення концентрації дулоксетину. Флувоксамін (100 мг 1 раз на добу), що є сильнодіючим інгібітором CYP1A2, зменшує кліренс дулоксетину у плазмі крові приблизно на 77 % і збільшує AUC_{0-t} у 6 разів. У зв'язку з цим дулоксетин не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2, зокрема з флувоксаміном.

Препарати, що діють на ЦНС. При призначенні дулоксетину у комбінації з іншими лікарськими засобами, що діють на ЦНС, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфіноміметики, антипсихотики, фенобарбітал, седативні антигістамінні препарати), необхідно вжити певних запобіжних заходів.

Інгібітори MAO. Через ризик виникнення серотонінового синдрому дулоксетин не слід призначати разом із неселективними необоротними інгібіторами MAO або протягом щонайменше 14 днів після припинення лікування інгібіторами MAO. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину, інгібітори MAO не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином. Одночасне застосування препарату Симода із селективними оборотними інгібіторами MAO, такими як моклобемід, не рекомендується. Антибіотик лінезолід – це зворотний неселективний інгібітор MAO, його не слід призначати пацієнтам, які отримують препарат Симода (див. розділ «Особливості застосування»).

Серотонінергічні агенти. Рідко повідомляли про серотоніновий синдром у пацієнтів, які застосовували селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CI33C) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (CI33CH) разом із серотонінергічними агентами. Потрібно з обережністю призначати препарат Симода у комбінації зі серотонінергічними засобами, трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, разом із моклобемідом або лінезолідом, препаратами трави звіробою (*Hypericum perforatum*) або триптанами, трамадолом, петидином та триптофаном.

Вплив дулоксетину на інші лікарські засоби

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

Препарати, що метаболізуються за допомогою CYP2D6. Дулоксетин – помірний інгібітор CYP2D6. При призначенні дулоксетину у дозі 60 мг 2 рази на добу з одноразовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується у 3 рази. Одночасне застосування дулоксетину (40 мг 2 рази на добу) збільшує стаціонарний AUC толтеродину (2 мг 2 рази на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксильного метаболіту, і ніяких коригувань дозування не рекомендується. З обережністю рекомендується застосовувати

лікарський засіб Симода 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, флекаїлід, пропafenон 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 необхідно з обережністю призначати разом із пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з потенційним підвищенням ризику кровотечі внаслідок фармакодинамічної взаємодії. Крім того, було зафіксовано збільшення показників INR, коли пацієнтам, які отримували варфарин, вводили дулоксетин. Проте одночасне застосування дулоксетину та варфарину у стаціонарних умовах у здорових добровольців у рамках дослідження клінічної фармакології не призвело до клінічно значущої зміни в INR із початкового рівня або у фармакокінетиці R- або S-варфарину.

Вплив інших лікарських засобів на дулоксетин

Антациди та антагоністи H₂. Одночасне застосування дулоксетину з антацидами, що містять алюміній і магній, або дулоксетин із фамотидином, не впливало на швидкість або ступінь поглинання дулоксетину після введення 40 мг пероральної дози.

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

Препарати, що містять траву звіробою

При сумісному застосуванні із Симодою часто виникають побічні реакції.

Особливості застосування.

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

Не вивчали можливість застосування дулоксетину гідрохлориду пацієнтам віком до 18 років, і він не призначений для цієї вікової групи.

Епілептичні напади та манії. Як і у разі застосування інших препаратів, що діють на ЦНС, пацієнтам з епілептичними нападами, манією або біполярними розладами в анамнезі дулоксетин необхідно призначати з дотриманням запобіжних заходів.

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

Артеріальний тиск та серцебиття. Дулоксетин асоціюється з підвищенням

артеріального тиску та клінічно значущою артеріальною гіпертензією у деяких пацієнтів. 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 Симода слід з обережністю застосовувати пацієнтам, чий стан може бути поставлений під загрозу збільшенням пульсу або підвищенням артеріального тиску. Також потрібно з обережністю застосовувати дулоксетин із лікарськими засобами, які можуть погіршити його метаболізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для пацієнтів, у яких спостерігається стійке підвищення артеріального тиску під час прийому препарату, необхідно вирішити питання щодо зменшення дози або поступового припинення його застосування (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією не слід застосовувати препарат Симода (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. Як і у випадку з іншими серотонінергічними агентами, при лікуванні дулоксетином серотоніновий синдром може стати потенційно небезпечним для життя, особливо при одночасному застосуванні інших серотонінергічних засобів (включаючи СИЗЗС, СИЗЗСН, трициклічні антидепресанти або триптани), агенти, які погіршують метаболізм серотоніну, такі як інгібітори МАО, або з антипсихотичними засобами, або з 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), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардія, лабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м'язові аберації (наприклад, гіперрефлексія, некогерентність) та/або симптоми шлунково-кишкового тракту (наприклад, нудота, блювання, діарея).

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

Препарати, що містять траву звіробою

Побічні реакції можуть бути більш поширеними при одночасному застосуванні препарату Симода та препаратів, що містять траву звіробою (*Hypericum perforatum*).

Суїцид

Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидального мислення, нанесення ушкоджень собі та суїциду (явища, пов'язані зі суїцидом). Ризик існує до досягнення значної ремісії.

Пацієнта необхідно суворо контролювати до досягнення значного покращання, оскільки ремісія може не настати протягом кількох перших тижнів лікування або більше. Із загального клінічного досвіду відомо, що ризик суїциду підвищується на початкових етапах лікування.

Інші психічні стани, при яких призначається Симода, також можуть бути асоційовані із підвищеним ризиком виникнення суїцидальних явищ. Окрім того, ці психічні стани можуть бути коморбідні, якщо вони супроводжують великий депресивний розлад. Таким чином, необхідно дотримуватись однакових застережних заходів при лікуванні пацієнтів як із великим депресивним розладом, так і з іншими психічними станами. У пацієнтів, які мають в анамнезі суїцидальні явища або значний рівень суїцидального мислення, ризик виникнення суїцидальної поведінки більший, тому необхідний більш ретельний контроль під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань антидепресантних лікарських засобів при психічних розладах показав підвищений ризик суїцидальної поведінки антидепресантами порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Повідомляли про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після її припинення. Необхідний ретельний контроль за пацієнтами, особливо за тими, хто знаходиться у групі ризику, протягом терапії, особливо на ранніх етапах, а також слід здійснювати відповідну зміну дозування. Пацієнти (та особи, які за ними доглядають) повинні бути поінформовані про необхідність контролювати будь-яке клінічне погіршення, суїцидальну поведінку або думки та незвичні зміни у поведінці та негайно звернутися до лікаря при їх виникненні.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль

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

Геморагії. Повідомляли про кровотечі, такі як синці, пурпура та шлунково-кишкові кровотечі, із СИЗС і СИЗСН, включаючи дулоксетин. Дулоксетин може збільшити ризик післяпологових кровотеч (див. розділ «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 відомою схильністю до кровотечі рекомендується обережність.

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

Синдром відміни. Симптоми синдрому відміни є досить частими, особливо при раптовому припиненні лікування. Ризик виникнення симптомів відміни при застосуванні СИЗС і СИЗСН залежить від декількох факторів, включаючи тривалість і дозу терапії та швидкість зменшення

доз. Найчастіше описані реакції наведено в розділі «Побічні реакції». Зазвичай ці симптоми легкі або помірні, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Вони зазвичай трапляються протягом перших кількох днів після припинення лікування. Дуже рідко такі симптоми спостерігалися у пацієнтів, які випадково пропустили дозу. Ці симптоми самостійно зменшуються і зазвичай зникають протягом 2 тижнів, хоча в деяких осіб вони можуть бути тривалими (2-3 місяці або більше). Тому рекомендується поступово зменшувати дозу дулоксетину при припиненні лікування протягом не менше 2 тижнів відповідно до потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Гепатит/підвищення рівня ензимів печінки. Повідомляли про випадки пошкодження печінки, включаючи серйозне підвищення рівня ферментів печінки (> ніж 10-кратна верхня межа норми), гепатит та жовтяницю, пов'язані із застосуванням дулоксетину (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість із них відбулися 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 лікарського засобу Симода 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 застосовують під різними торговельними марками за кількома показаннями (діабетичний нейропатичний біль, великий депресивний розлад, генералізований тривожний розлад та стресове нетримання сечі). Слід уникати застосування кількох таких лікарських засобів одночасно.

Серйозні реакції з боку шкіри

У постмаркетингових дослідженнях дуже рідко повідомляли про такі реакції з боку шкіри: ангіоневротичний набряк, контузія, крововиливи, синдром Стівенса-Джонсона, забиття, кропив'янка.

Сексуальна дисфункція

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

Сахароза

Препарат містить сахарозу (у складі цукрових сфер) як допоміжну речовину, тому пацієнтам зі

спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахаразо-ізомальтази не слід застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування дулоксетину вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали, що репродуктивна токсичність при системному впливі (AUC) дулоксетину нижча, ніж максимальний клінічний вплив. Потенційний ризик для людини невідомий. Епідеміологічні дані дають змогу припустити, що застосування СИЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, може збільшити ризик постійної легеневої гіпертензії у новонароджених. Хоча дослідження не проводили одночасно при легеневій гіпертензії і з прийомом СИЗС, однак потенційний ризик не може бути виключений з огляду на його механізм дії (інгібування зворотного захоплення серотоніну). Згідно з даними 2 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 першому триместрі; а інше було проведене в ЕС та включало 1500 осіб, які застосовували дулоксетин у першому триместрі). Аналіз специфічних вад розвитку, таких як вади розвитку серця, показав непереконливі результати.

У дослідженні, проведеному в ЕС, 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 (менш, ніж у 2 рази, що відповідає приблизно 6 додатковим передчасним пологам на кожні 100 жінок, які застосовували дулоксетин на пізніх термінах вагітності). Більшість з них відбулися у період з 35 до 36 тижнів вагітності. В дослідженні, проведеному у США, цей зв'язок не відслідковувався.

Дані спостережень вказують на підвищений ризик (менш ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі після впливу дулоксетину протягом місяця до народження (див. розділ «Особливості застосування»).

Як і у разі застосування інших серотонінергічних лікарських засобів, симптоми відміни можуть виникнути у новонароджених, матері яких приймали дулоксетин. Симптоми відміни дулоксетину можуть проявлятися гіпотонією, тремором, нервовістю, труднощами при годуванні, респіраторним дистрес-синдромом і судомами. Більшість випадків спостерігалось або при народженні, або протягом декількох днів після народження. Симоду слід приймати у період вагітності, тільки якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Жінки повинні повідомляти лікарів, якщо завагітніли або планують вагітність під час терапії.

Період годування груддю

Дулоксетин дуже слабо проникає у грудне молоко, що було підтверджено на прикладі 6 пацієнток, здатних до грудного вигодовування, але які не годували груддю. За оцінками добова доза, яку отримує немовля (мг/кг), становила приблизно 0,14 % дози, прийнятої матір'ю. Безпека дулоксетину для немовлят невідома, тому прийом лікарського засобу Симода у період грудного годування не рекомендується.

Фертильність

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

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. Застосування препарату Симода асоціюється із седацією та запамороченням. Пацієнтам слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, таких як керування автотранспортом або іншими механізмами, якщо вони відчуватимуть седацію або запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Великий депресивний розлад

Початкова та рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг 1 раз на добу. Препарат приймати незалежно від вживання їжі. Дози, що перевищують 60 мг 1 раз на добу, до максимальної дози 120 мг на добу, розподіленої на 2 прийоми, були оцінені з точки зору безпеки у клінічних випробуваннях. Однак немає клінічних даних, які свідчать, що пацієнти не реагують на початкову рекомендовану дозу, яка має перевагу над дозою вищого титру.

Терапевтична відповідь зазвичай спостерігається після 2-4 тижнів лікування.

Після стійкого антидепресивного ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців для уникнення рецидиву. У пацієнтів, для яких лікування дулоксетином було ефективним і у яких спостерігаються повторні епізоди депресивних розладів, подальше тривале лікування можна проводити в дозі від 60 до 120 мг на добу.

Генералізований тривожний розлад

Рекомендована початкова доза для пацієнтів із генералізованим тривожним розладом становить 30 мг 1 раз на добу. Препарат приймати незалежно від вживання їжі. Для пацієнтів з недостатньою відповіддю дозу потрібно збільшити до 60 мг. У пацієнтів із супутніми великими депресивними розладами початкові та підтримуючі дози становлять 60 мг 1 раз на добу (див. також рекомендації щодо дозування вище). Дози до 120 мг на добу були ефективними та були оцінені з точки зору безпеки у клінічних дослідженнях. Для пацієнтів з недостатньою відповіддю на дозу 60 мг препарату можна розглянути дози до 90 мг або 120 мг на добу. Підвищення дози повинно ґрунтуватися на клінічній відповіді і переносимості.

Після посилення відповіді на препарат рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців для запобігання рецидиву.

Периферичний нейропатичний біль при діабеті

Початкова і рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг на добу. Препарат приймають незалежно від вживання їжі. Дози, що перевищують 60 мг 1 раз на добу (до максимальної дози 120 мг на добу), необхідно рівномірно розділяти на кілька прийомів. Концентрація у плазмі крові дулоксетину відображає велику індивідуальну варіабельність. Для пацієнтів, які

недостатньо реагують на дозу 60 мг, можуть бути ефективними більш високі дози.

Відповідь на лікування слід оцінювати через 2 місяці. У пацієнтів із неадекватною початковою реакцією додаткова реакція після цього періоду навряд чи можлива.

Терапевтичний ефект слід регулярно переглядати (не рідше 1 разу на 3 місяці).

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку винятково на основі віку доза не регулюється. Однак, як і з будь-якими лікарськими засобами, слід проявляти обережність щодо пацієнтів літнього віку, особливо у разі призначення капсул Симода у дозі 120 мг на добу при великому депресивному розладі, для якого дані обмежені.

Печінкова недостатність

Капсули Симода не призначати пацієнтам із захворюванням печінки або печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність

Коригувати дозування не потрібно для пацієнтів із легкою або помірною нирковою дисфункцією (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв). Симоду не слід призначати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Припинення лікування

Необхідно уникати раптового припинення лікування. Дозу потрібно поступово зменшувати протягом періоду щонайменше від одного до двох тижнів, щоб зменшити ризик реакцій відміни. Якщо симптоми відміни виникають після зменшення дози або після припинення лікування, то можна відновити застосування препарату у раніше призначених дозах. Згодом лікар може продовжити зниження дози, але більш поступово.

Діти.

Симоду не застосовують для лікування дітей і підлітків (віком до 18 років).

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, серотоніновий синдром, судоми, блювання і тахікардія.

Лікування при передозуванні. Специфічні антидоти невідомі. При появі серотонінового синдрому необхідне специфічне лікування (ципрогептадин та/або контроль температури). Потрібно 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 для симптоматичної терапії. 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 відзначались на початку терапії і зменшувалися при продовженні терапії.

Нижче наведено побічні реакції при прийомі дулоксетину відповідно до даних, отриманих зі спонтанних звітів та у процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

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

Інфекції та інвазії:

нечасто: ларингіт.

З боку ендокринної системи:

рідко: гіпотиреоз.

З боку імунної системи:

рідко: анафілактичні реакції, підвищена чутливість.

З боку метаболізму та харчування:

часто: зниження апетиту;

нечасто: гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет);

рідко: дегідратація, гіпонатріємія, недостатність АДГ⁶.

З боку психіки:

часто: безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, аномальні видіння та аномальний оргазм;

нечасто: розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія, суїцидальне мислення^{5,7};

рідко: манія, галюцинації, агресія та злобливість⁴, суїцидальна поведінка^{5,7}.

З боку нервової системи:

дуже часто: головний біль, сонливість;

часто: тремор, парестезія, запаморочення, летаргія;

нечасто: міоклонія, акатизія⁷, нервозність, розлади уваги, летаргія, дискінезія, порушення смаку, синдром неспокійних ніг, поганий сон;

рідко: серотоніновий синдром⁶, судоми¹, психомоторне занепокоєння⁶, екстрапірамідні розлади⁶.

З боку органів зору:

часто: розпливчасте зображення;

нечасто: мідріаз, розлади зору;

рідко: глаукома.

З боку органів слуху та рівноваги:

часто: дзвін у вухах¹;

нечасто: вертиго, біль у вухах.

З боку серця:

часто: відчуття серцебиття;

нечасто: тахікардія, суправентрикулярна аритмія, фібриляція (переважно передсердна).

З боку судин:

часто: підвищення артеріального тиску³, припливи;

нечасто: артеріальна гіпертензія^{3,7}, ортостатична гіпотензія², втрата свідомості², відчуття холоду в кінцівках, синкопе;

рідко: гіпертонічний криз^{3,6}.

З боку дихальної системи:

часто: позіхання;

нечасто: відчуття стискання у горлі, носова кровотеча;

рідко: інтерстиціальне захворювання легень¹⁰, еозинофільна пневмонія⁶.

З боку травної системи:

дуже часто: нудота, сухість у роті;

часто: запор, діарея, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі;

нечасто: шлунково-кишкові кровотечі⁷, гастроентерит, відрижка, гастрит, дисфагія;

рідко: стоматит, неприємний запах у роті, наявність крові у випорожненнях, мікроскопічний

коліт⁹.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів:

нечасто: підвищений рівень печінкових ензимів (АлАТ, АсАТ, основна фосфатаза), гепатит³, гостре ураження печінки;

рідко: жовтяниця⁶, печінкова недостатність⁶.

З боку шкіри та її похідних:

часто: підвищене потовиділення, висипання;

нечасто: нічне потіння, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, фотосенсибілізація, підвищена схильність до утворення синців;

рідко: ангіоневротичний набряк⁶, синдром Стівенса-Джонсона⁶;

дуже рідко: шкірний васкуліт.

З боку кістково-м'язової 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 сечовивідних шляхів:

часто: дизурія, полакіурія;

нечасто: затримка сечі, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження протікання сечі;

рідко: аномальний запах сечі.

З боку репродуктивної системи:

часто: еректильна дисфункція, порушення або затримка еякуляції;

нечасто: менструальні розлади, статеві розлади, гінекологічні кровотечі, тестикулярний біль;

рідко: симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологові кровотечі⁶.

Загальні розлади:

часто: падіння⁸, втомлюваність;

нечасто: біль у грудях⁷ погане самопочуття, відчуття холоду, відчуття «мурашок», спрага, нездужання, відчуття жару, порушення ходи.

Проведені дослідження:

часто: зниження маси тіла;

нечасто: збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази, 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 Пацієнтам, у яких спостерігається постійне підвищення артеріального тиску при прийомі дулоксетину, необхідно зменшувати дозу або поступово припиняти терапію препаратом.

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

⁵ Про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомляли на початку лікування та одразу після переривання лікування.

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

⁷ Статистично значуще порівняно з плацебо.

⁸ Випадки падінь були більш частими у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років).

⁹ Встановлена частота побічних реакцій на основі даних усіх клінічних досліджень.

¹⁰ Встановлена частота побічних реакцій, що спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

Припинення терапії дулоксетином (особливо раптове) часто супроводжується синдромом відміни. Найчастішими побічними реакціями у такому випадку є: сенсорні розлади (включаючи парестезії або відчуття ураження електричним струмом, особливо в голові), порушення сну (включаючи безсоння та інтенсивні мрії), втома, сонливість, ажитація або тривожність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, міалгія, дратівливість, діарея, гіпергідроз та запаморочення.

Зазвичай для СИЗЗС і СИЗЗСН ці події є легкими або середніми та самоконтрольними, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути серйозними та/або тривалими. Тому рекомендується поступове припинення терапії за рахунок скорочення дози, якщо лікування дулоксетином більше не потребується (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

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

звичайного догляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалось незначне збільшення рівня глюкози в крові натще та загального холестерину у пацієнтів із застосуванням дулоксетину, тоді як у цих лабораторних дослідженнях спостерігалось незначне зменшення кількості груп ризику.

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 спостерігалось.

Профіль побічних реакцій дулоксетину у дітей та підлітків подібний до того, що спостерігається у дорослих. У дітей при прийомі дулоксетину спостерігалось 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 у 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 спостерігалось 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.

Термін придатності. 24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 капсул гастрорезистентних твердих у блістері із плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої. По 1 блістеру або по 4 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БАЛКАНФАРМА-ДУПНИЦЯ АД/BALKANPHARMA-DUPNITSA AD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Самоковско шосе 3, Дупниця 2600, Болгарія/3 Samokovsko Shosse Str., Dupnitsa 2600, Bulgaria.

Заявник.

ЗАТ «Фармліга» / UAB "Farmlyga".

Місцезнаходження заявника.

вул. Антакальню, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.