ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Симбія®

Склад:

діюча речовина: дулоксетин;

1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду 33,7 мг або 67,3 мг, що еквівалентно дулоксетину 30 мг або 60 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний, гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, гіпромелози фталат (HP-55), триетилцитрат, тальк;

оболонка капсули (для дозування 30 мг): титану діоксид (Е 171), діамантовий блакитний FCF (Е 133), гіпромелоза (Е 464), заліза оксид чорний (Е 172);

оболонка капсули (для дозування 60 мг): титану діоксид (Е 171), гіпромелоза (Е 464), заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 30 мг: капсули з непрозорим корпусом сірого кольору та непрозорою кришечкою синього кольору, з маркуванням «DLX 30»;

капсули 60 мг: капсули з непрозорим корпусом сірого кольору та непрозорою кришечкою білого кольору, з маркуванням «DLX 60».

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Дулоксетин — це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну. 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 і, як наслідок, посиленням серотонінергічної та 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 і зменшував прояви больової поведінки 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 3 158 пацієнтів (1 285 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 підтверджена 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 (серед яких 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, залучених 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 % у групах прийому 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 перебігу захворювання ($p < 0,001$) 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 (≥ 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 показав 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 порівняно 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 у дозах 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, порівняно 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 у разі застосування 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 у 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 % становили 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. Серед 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 відчули 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, зберігалося протягом наступних 6 місяців, що визначалося за допомогою короткого опитувальника оцінки болю (BPI — Brief Pain Inventory) за 24-годинним середнім показником болю.

Діти. Застосування дулоксетину не досліджувалося 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 флуоксетину з подальшим шестимісячним періодом активного контрольованого розширеного лікування. Ні дулоксетин (30–120 мг), ні активна контрольна терапія флуоксетином (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. Під час 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 із 333 пацієнтів, які спочатку були рандомізовані для отримання дулоксетину, і 3 з 225 пацієнтів, які спочатку були рандомізовані для отримання флуоксетину, мали суїцидальну поведінку (скоригована на експозицію частота становила 0,039 випадку на пацієнто-рік у групі дулоксетину і 0,026 у групі флуоксетину). Крім того, в 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). Після 10 тижнів лікування дулоксетин забезпечував статистично значущо більше поліпшення симптомів генералізованого тривожного розладу (ГТР), вимірюване за шкалою PARS [Pediatric Anxiety Rating Scale — шкала оцінки тривожності у дітей]: середня різниця між дулоксетином і плацебо становила 2,7 бала [95 % ДІ (довірчий інтервал) 1,3–4,0]. Збереження ефекту не оцінювалося. Протягом 10-тижневої гострої фази 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 фази підтримувального лікування дулоксетином. Висновок про загальну користь/ризик у цій віковій групі не було зроблено.

Під час одного дослідження, проведеного серед педіатричних пацієнтів із синдромом ювенільної первинної фіброміалгії (JPFS), не було виявлено статистично значущої різниці в показниках первинної ефективності між групою, яка отримувала дулоксетин, і групою плацебо. Отже, немає жодних доказів ефективності у педіатричній популяції пацієнтів. Рандомізоване подвійно сліпе плацебоконтрольоване паралельне дослідження дулоксетину проводилося у 184 підлітків віком від 13 до 18 років (середній вік 15,53 року) з JPFS. Дослідження передбачало 13-тижневий подвійно сліпий період, коли пацієнти були рандомізовані для щоденного прийому дулоксетину 30 мг / 60 мг або плацебо. Дулоксетин не продемонстрував ефективності у зменшенні болю, відповідно до первинного показника — середньої зміни за шкалою короткого опитувальника оцінки болю (BPI): через 13 тижнів середнє зниження оцінки болю (за методом найменших квадратів, LS) становило–0,97 у групі плацебо, порівняно з –1,62 у групі

дулоксетину 30/60 мг (p = 0,052). Результати щодо безпеки, отримані у цьому дослідженні, узгоджувалися з відомим профілем безпеки дулоксетину.

Фармакокінетика

Дулоксетин інтенсивно метаболізується окислювальними ферментами (CYP1A2 та поліморфним CYP2D6) з подальшою кон'югацією. Фармакокінетика дулоксетину характеризується значною міжсуб'єктною варіабельністю (зазвичай 50–60 %), що частково зумовлено статтю, віком, курінням та активністю ферменту CYP2D6.

Абсорбція. При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому лікарського засобу. 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 плазми крові (приблизно на 96 %), як з альбуміном, так і з α_1-кислим глікопротеїном. Печінкова або ниркова недостатність не впливають на зв'язування білків.

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. За даними досліджень *in vitro*, циркулюючі метаболіти дулоксетину фармакологічно неактивні. Фармакокінетика дулоксетину у пацієнтів зі зниженою активністю 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 вимагають застосування нижчої дози для жінок.

Вік. Між молодими і літніми жінками (≥ 65 років) були виявлені фармакокінетичні відмінності: показник AUC приблизно на 25 % більший, а період напіввиведення приблизно на 25 % довший у жінок літнього віку, хоча величина цих відмінностей недостатня для обґрунтування коригування дози. Згідно із загальними рекомендаціями, слід дотримуватися обережності під час лікування літніх пацієнтів.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалося подвійне збільшення концентрації дулоксетину і площі під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями. Отже, для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю необхідно застосовувати нижчу початкову дозу. Дані щодо фармакокінетики дулоксетину у пацієнтів із легким або середнім порушенням функції нирок обмежені.

Печінкова недостатність. Помірна печінкова недостатність (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) впливала на фармакокінетику дулоксетину. У пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки порівняно зі здоровими добровольцями спостерігалося зниження видимого плазмового кліренсу дулоксетину на 79 %, подовження періоду напіввиведення у 2,3 раза і підвищення AUC у 3,7 раза. Фармакокінетику дулоксетину та його метаболітів не вивчали у пацієнтів з легкою або тяжкою печінковою недостатністю.

Матері-годувальниці. Дію дулоксетину вивчали у 6 жінок під час лактації впродовж не менше 12 тижнів після пологів. Дулоксетин проникає в грудне молоко, де його рівноважні концентрації становлять приблизно 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. 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 лікарського засобу є підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Дулоксетин не можна призначати разом із неселективними необоротними інгібіторами моноамінооксидази (МАО) або 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.

Дулоксетин 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).

Дулоксетин 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 його

безпеки та ефективності застосування цій віковій категорії пацієнтів.

Дулоксетин 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

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP1A2. Під час клінічного дослідження одночасне застосування теофіліну, субстрату CYP1A2, із дулоксетином (60 мг 2 рази на добу щодня) не спричиняло значущих змін у фармакокінетиці обох препаратів.

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

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP2D6. Дулоксетин — помірний інгібітор CYP2D6. У разі призначення дулоксетину в дозі 60 мг 2 рази на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується у 3 рази. Сумісне застосування дулоксетину (40 мг 2 рази на добу) збільшує стаціонарний AUC толтеродину (2 мг 2 рази на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксилметаболіту, тому коригування дозування не потрібне. З обережністю рекомендується застосовувати лікарський засіб Симбія® разом із препаратами, які переважно метаболізуються CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти, такі як нортриптилін, амітриптилін та іміпрамін), особливо якщо вони мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, флекаїнід, пропафенон і метопролол).

Лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему. При призначенні дулоксетину у комбінації з іншими лікарськими засобами і речовинами, що діють на центральну нервову систему, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфіноміметики, антипсихотики, фенобарбітал, седативні антигістамінні препарати), необхідно вживати певні запобіжні заходи.

Інгібітори МАО. Дулоксетин не слід призначати разом із неселективними необоротними інгібіторами МАО через ризик виникнення серотонінового синдрому. При прийомі оборотних селективних інгібіторів МАО, наприклад моклобеміду, ризик виникнення серотонінового синдрому менший, проте застосування такої комбінації не рекомендується. Антибіотик лінезолід є оборотним неселективним інгібітором МАО, тому його не слід призначати пацієнтам, які отримують дулоксетин (див. розділ «Особливості застосування»).

Серотоніновий синдром. Потрібно з обережністю призначати Симбію® в комбінації з серотонінергічними та трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, разом із моклобемідом або лінезолідом, препаратами трави звіробою *(Hypericum perforatum)* або триптанами, трамадолом, пептидином, триптофаном.

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

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

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

Лікарські засоби, що містять траву звіробою. При сумісному застосуванні часто виникають побічні реакції.

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

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

Особливості застосування

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

Мідріаз. Були повідомлення про прояв мідріазу у зв'язку з прийомом дулоксетину, тому 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. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується моніторинг артеріального тиску, особливо протягом першого місяця лікування. Повідомляли про випадки гіпертонічного кризу, пов'язаного з дулоксетином, найбільше в пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Лікарський засіб Симбія® слід з обережністю застосовувати пацієнтам, для яких збільшення пульсу або підвищення артеріального тиску може бути небезпечним. Також слід з обережністю застосовувати дулоксетин із лікарськими засобами, які можуть погіршити його метаболізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для пацієнтів, у яких спостерігається стійке підвищення артеріального тиску під час прийому Симбії®, слід вирішити питання щодо зменшення дози або поступового припинення застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією лікарський засіб Симбія® не слід застосовувати (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. Підвищена концентрація дулоксетину у плазмі крові спостерігається

у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок при гемодіалізі (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Щодо пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок див. розділ «Протипоказання». Про пацієнтів з легкою або середньою дисфункцією нирок див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

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

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміну психічного стану (наприклад, збудження, галюцинації, кома), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардія, лабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м'язові аберації (наприклад, гіперрефлексія, некогерентність) та/або симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, нудота, блювання, діарея).

У своїй найважчій формі серотоніновий синдром може нагадувати злоякісний нейролептичний синдром, симптомами якого є, зокрема, гіпертермія, ригідність м'язів, підвищення активності креатинкінази в сироватці крові, вегетативна нестабільність із можливими швидкими змінами життєво важливих показників і змінами психічного стану.

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

При підозрі на серотоніновий синдром слід розглянути можливість зменшення дози або припинення лікування залежно від тяжкості симптомів.

Геморагії. Зафіксовано аномальні кровотечі, такі як екхімози, пурпура, шлунково-кишкові кровотечі і крововиливи при застосуванні СІЗЗС та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (ІЗЗСН), зокрема дулоксетину. Треба з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам, які приймають антикоагулянти та препарати, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати або ацетилсаліцилова кислота), а також пацієнтам зі схильністю до кровотечі. Дулоксетин збільшує ризик післяпологової кровотечі (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Препарати, що містять траву звіробою. Побічні реакції можуть бути більш поширеними при

одночасному застосуванні лікарського засобу Симбія® та препаратів, що містять траву звіробою (*Hypericum perforatum*).

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

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

Підвищення рівня ензимів печінки. Під час застосування дулоксетину були зареєстровані випадки порушення функції печінки, включаючи значне підвищення рівня ферментів печінки (більш ніж у 10 разів від верхньої межі норми), гепатит та жовтяницю (див. розділ «Побічні реакції»). Найчастіше про ці явища повідомлялося протягом перших місяців лікування. Ушкодження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть спричинити ушкодження печінки.

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

Суїцид

Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад. Депресія пов'язана із підвищеним ризиком суїцидального мислення, самоушкодження та суїциду (явища, пов'язані 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 Симбія®, також асоційовані з 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 потрібен більш ретельний контроль під час лікування. Метааналіз даних плацебоконтрольованих клінічних досліджень

застосування антидепресантів при порушенні психіки показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при прийомі 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. Пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні бути поінформовані про необхідність контролювати будь-яке клінічне погіршення, суїцидальну поведінку або думки, незвичні зміни в поведінці та негайно звернутися до лікаря при їх виникненні.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль. Зафіксовано 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 Симбія® у дозуванні 120 мг людям літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені. Тому слід бути обережними при застосуванні препарату з максимальним дозуванням пацієнтам літнього віку (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»).

Серйозні реакції з боку шкіри. У постмаркетингових дослідженнях дуже рідко повідомлялося про такі реакції з боку шкіри: ангіоневротичний набряк, екхімоз, крововиливи, синдром Стівенса — Джонсона, забиття, кропив'янка.

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

Наявність цукрози. Не можна призначати кишковорозчинні капсули Симбія® пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахарази-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Фертильність

У дослідженнях на тваринах дулоксетин не впливав на чоловічу фертильність, а у тварин жіночої статі ефекти проявлялися лише при застосуванні доз, що спричиняли материнську токсичність.

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, не виявлено підвищення загального ризику виникнення великих вроджених вад розвитку (одне з досліджень проводилося у США та

включало 2 500 вагітних, а інше було проведене в ЄС та включало 1 500 вагітних, які отримували 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) підвищував ризик передчасних пологів майже у 2 рази (що відповідає приблизно 6 додатковим передчасним пологам на кожні 100 жінок, які приймали 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 СІЗЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, збільшує ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (СЛГН). Хоча зв'язок СЛГН із лікуванням СІЗЗСН не був предметом окремого дослідження, потенційний ризик при застосуванні дулоксетину не може бути виключений з огляду на його механізм дії (інгібування зворотного захоплення серотоніну). Як і при прийомі інших серотонінергічних лікарських засобів, у немовлят можуть спостерігатися симптоми синдрому відміни, якщо мати приймала дулоксетин перед пологами. Симптоми синдрому відміни включають: ортостатичну гіпотензію, тремор, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, утруднення ковтання, смоктання, дихальні розлади, епілептичні напади. У більшості випадків ці симптоми спостерігалися одразу після народження або протягом кількох перших днів життя. Необхідно рекомендувати жінкам, що приймають дулоксетин, повідомляти лікаря про те, що вони завагітніли або збираються завагітніти. Застосування дулоксетину у період вагітності можливе лише у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

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

Спосіб застосування та дози

Великий депресивний розлад. Початкова та рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. Дози понад 60 мг 1 раз на добу (максимальна доза — 120 мг на добу) оцінювалися з точки зору безпеки. Проте немає клінічних даних про те,

що для пацієнтів, які не реагують на початкову рекомендовану дозу, буде ефективним збільшення дози.

Терапевтична реакція зазвичай спостерігається через 2–4 тижні лікування.

Після стійкого антидепресивного ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців для уникнення рецидиву. Для пацієнтів, які реагують на дулоксетин і мають в анамнезі повторні епізоди великої депресії, слід розглянути подальше тривале лікування в дозі 60–120 мг на добу.

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

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

Генералізований тривожний розлад. Рекомендована початкова доза становить 30 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. У разі недостатнього ефекту лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу. За умов недостатнього ефекту лікування в дозі 60 мг можна розглядати підвищення дози до 90 або 120 мг на добу.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю. Корекція дози для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв). Для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю у термінальній стадії (кліренс креатиніну <30 мл/хв) лікарський засіб Симбія® не застосовується.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Лікарський засіб не можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки або печінковою недостатністю.

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

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

Діти

Клінічні дослідження щодо застосування дулоксетину дітям (віком до 18 років) не проводилися, тому його не застосовують у педіатричній практиці.

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

Клінічні дані щодо передозування дулоксетину обмежені. Повідомляли про випадки передозування при застосуванні дулоксетину в дозі 5 400 мг як монотерапії або у комбінації з іншими лікарськими засобами. Зафіксовано летальні випадки, насамперед при змішаному передозуванні, а також при застосуванні дулоксетину в дозі приблизно 1 000 мг.

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

Лікування при передозуванні. Специфічні антидоти невідомі, при появі серотонінового синдрому потрібне специфічне лікування (ципрогептадин та/або контроль температури). Прохідність 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 лікарського засобу або за наявності симптомів передозування. Активоване вугілля зменшує абсорбцію лікарського засобу. 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

Повідомлялося про запаморочення, нудоту і головний біль (>5 %) як про несприятливі симптоми при припиненні прийому дулоксетину. Після припинення прийому лікарського засобу також спостерігались порушення чутливості, порушення сну, збудження або тривожність, тремор, дратівливість, діарея та гіпергідроз. У таблиці наведено побічні реакції, що виникали при застосуванні дулоксетину, відповідно до даних, отриманих зі спонтанних звітів та у процесі плацебоконтрольованих клінічних досліджень.

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

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
З боку органів зору				
	Розпливчасте зображення	Мідріаз, розлади зору	Глаукома	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату				
	Дзвін у вухах[1]	Запаморочення, біль у вухах		
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння				

	Позіхання	Ларингоспазм, носова кровотеча	Інтерстиційне захворювання легень[10], еозинофільна пневмонія [6]	
З боку шлунково-кишкового тракту				
Нудота (24,3 %), сухість у роті (12,8 %)	Запор, діарея, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі	Шлунково-кишкові кровотечі[7], гастроентерит, відрижка, гастрит, дисфагія	Стоматит, неприємний запах з рота, наявність крові у випорожненнях, мікроскопічний коліт	
З боку печінки і жовчовивідних шляхів				
		Підвищений рівень печінкових ензимів (аланін-амінотрансфераза, аспартат-амінотрансфераза, лужна фосфатаза), гепатит[3], гостре ураження печінки	Жовтяниця[6], печінкова недостатність[6]	
З боку нирок та сечовидільної системи				
	Дизурія, полакіурія	Затримка сечі, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі	Аномальний запах сечі	
З боку ендокринної системи				
			Гіпотиреоз	
З боку обміну речовин, метаболізму				
	Зниження апетиту	Гіперглікемія (особливо у пацієнтів із цукровим діабетом)	Дегідратація, гіпонатріємія, СНСАДГ	
З боку нервової системи				
Головний біль (14,3 %), сонливість (10,7 %), запаморочення (10,2 %)	Тремор, парестезія, запаморочення, летаргія, млявість	Міоклонія, акатизія[7], нервозність, розлади уваги, дискінезія, порушення смаку, синдром неспокійних ніг, поганий сон	Серотоніновий синдром[6], судоми[1], психомоторне занепокоєння[6], екстрапірамідні розлади[6]	
З боку психіки				
	Безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, аномальні видіння та аномальний оргазм	Розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія, суїцидальне мислення[5,7]	Манія, галюцинації, агресія та злобність[4], суїцидальна поведінка[5,7]	
З боку серцево-судинної системи				

	Відчуття серцебиття, припливи	Тахікардія, суправентрикулярна аритмія, фібриляція, найчастіше передсердна, артеріальна гіпертензія[3,7], ортостатична гіпотензія[2], втрата свідомості[2], відчуття холоду в кінцівках	Гіпертонічний криз[3,6]	Стресова кардіоміопатія (кардіоміопатія Такоцубо)
З боку імунної системи				
			Анафілактичні реакції, гіперчутливість	
З боку шкіри та підшкірної клітковини				
	Підвищене потовиділення, висипання	Нічне потіння, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, фотосенсибілізація, підвищена схильність до утворення синців	Ангіоневротичний набряк[6], синдром Стівенса —Джонсона[6]	Шкірний васкуліт
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини				
	Кістково- м'язовий біль, м'язовий спазм	Посмикування м'язів, відчуття скутості м'язів	Тризм	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				
	Еректильна дисфункція, порушення або затримка еякуляції	Менструальні розлади, статеві розлади, гінекологічні кровотечі, біль у яєчках	Симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологова кровотеча [6]	
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату				
	Стомлюваність, падіння[8]	Біль у грудях[7], погане самопочуття, відчуття холоду, спрага, озноб, нездужання, відчуття жару, порушення ходи		
Інфекції та інвазії				
		Ларингіт		
Лабораторні показники				
	Зменшення маси тіла	Збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинфосфокінази, підвищення вмісту калію в крові	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 лікарським засобом.

4 Про випадки агресії та злості повідомлялося на початку лікування та після переривання лікування.

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

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

7 Статистично значуще не відрізняються від плацебо.

8 Випадки падінь спостерігалися частіше у людей літнього віку (≥65 років).

9 Розрахункова частота на основі всіх даних клінічних досліджень.

10 Оцінка частоти на основі плацебоконтрольованих клінічних досліджень.

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

У 12-тижневій гострій фазі досліджень дулоксетину у пацієнтів з діабетичним нейропатичним болем, що приймали дулоксетин, спостерігали невеликі, але статистично значущі підвищення рівня глюкози в крові натще. HbA1c був стабільним як у пацієнтів, які приймали як дулоксетин, так і у пацієнтів, що отримували плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52 тижнів, спостерігалося збільшення рівня HbA1c як у групі дулоксетину, так і в групі звичайного догляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалося незначне збільшення рівня глюкози в крові натще та загального холестерину у пацієнтів, які отримували дулоксетин, тоді як у цих лабораторних дослідженнях спостерігалося незначне зменшення кількості груп ризику.

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

Профіль побічних реакцій дулоксетину у дітей та підлітків подібний до того, що спостерігається у дорослих. У дітей при прийомі дулоксетину спостерігалося середнє зниження маси тіла на 0,1 кг протягом 10 тижнів досліджень порівняно із середнім збільшенням на 0,9 кг у пацієнтів

групи плацебо. Згодом протягом 4–6 місяців середні показники маси тіла в пацієнтів наближалися до очікуваного базового рівня відповідно до нормативних значень для цієї популяції за віком та статтю.

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

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

Гепатит / підвищення рівня печінкових ферментів. Повідомлялося про випадки ушкодження печінки, що включали значне підвищення рівня печінкових ферментів (до 10-кратного перевищення верхньої межі норми), гепатит та жовтяницю. Більшість цих явищ виникали протягом першого місяця лікування. Найпоширеніший тип ушкодження печінки — гепатоцелюлярний. Дулоксетин необхідно з обережністю призначати пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть спричинити ушкодження печінки.

Повідомлялося про незначне підвищення рівня калію в крові. Нечасто спостерігалися транзиторні відхилення від норми рівня калію у пацієнтів, які отримували лікування дулоксетином, порівняно з плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають 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/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 капсул у блістері, по 4 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Балканфарма-Дупниця АД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Вул. Самоковско Шосе 3, Дупниця 2600, Болгарія.

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.