

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 комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. 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 послабив больову поведінку у 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 клінічній програмі, де ефективність дулоксетину у рекомендованій дозі 60 мг 1 раз на добу була продемонстрована в трьох із трьох 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.

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, які ввійшли до ключових клінічних досліджень, мала тяжку депресію (початковий рівень HAM-D > 25).

У дослідженні щодо запобігання рецидиву депресії частоту рецидивів спостерігали протягом 6-місячного подвійно сліпого періоду. Дулоксетин у дозі 60 мг один раз на день продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з плацебо ($p=0,004$) щодо основного результату, запобігання рецидиву депресії, виміряного у часі до рецидиву. Частота рецидивів протягом 6-місячного періоду подвійного сліпого спостереження для дулоксетину виявилась меншою, ніж для плацебо.

Протягом довгострокового дослідження пацієнти з рецидивом маніакально-депресивного розладу, які отримували дулоксетин, мали значно довший період безсимптомного лікування порівняно з пацієнтами групи плацебо. Всі пацієнти раніше реагували на дулоксетин під час відкритого лікування у дозі від 60 мг до 120 мг на добу.

Ефект дулоксетину 60 мг 1 раз на добу у пацієнтів літнього 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. Переносимість дулоксетину у дозі 60 мг 1 раз на добу у пацієнтів літнього віку була порівнянна з переносимістю у молодих людей. Однак дані про пацієнтів літнього 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 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 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 від 60 мг до 120 мг 1 раз на добу продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з плацебо у запобіганні рецидиву, що вимірюється часом до рецидиву. Частота рецидивів при застосуванні дулоксетину була меншою за таку в групі плацебо.

Ефективність дулоксетину 30–120 мг 1 раз на добу у пацієнтів літнього 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 пацієнтів літнього віку з генералізованим тривожним розладом були подібними до тих, які спостерігалися у дослідженнях з участю молодих дорослих пацієнтів. Однак дані про пацієнтів літнього віку, які отримували максимальну дозу (120 мг на добу), обмежені, тому рекомендується бути обережним при застосуванні цієї дози пацієнтам літнього віку.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль: ефективність дулоксетину для лікування діабетичного нейропатичного болю була встановлена у 2 дослідженнях із фіксованою дозою з участю дорослих, які страждали на діабетичний нейропатичний біль протягом принаймні 6 місяців. Пацієнти, які відповідали діагностичним критеріям великого депресивного розладу, були виключені з цих досліджень. В обох дослідженнях дулоксетин у дозі 60 мг 1 раз на добу та 60 мг 2 рази на добу значно зменшував біль порівняно з плацебо. У деяких пацієнтів ефект був помітний на першому тижні лікування.

Діти

Дулоксетин не вивчався у пацієнтів віком до 7 років.

Було проведено два рандомізовані подвійні сліпі паралельні клінічні дослідження за участю 800 дітей віком від 7 до 17 років із великим депресивним розладом. Ці два дослідження включали дослідження з плацебо, флуоксетином та дулоксетином. Ані дулоксетин (30–120 мг), ані група активного контролю (флуоксетин 20–40 мг) статистично не відрізнялися від плацебо за зміною від початкового рівня до кінцевої точки в загальній оцінці переглянутої шкали оцінки дитячої депресії (CDRS-R). Припинення лікування через побічні ефекти було вищим у пацієнтів, які приймали дулоксетин, порівняно з тими, хто отримував лікування флуоксетином, переважно через нудоту.

Протягом періоду гострого лікування повідомлялося про суїцидальну поведінку, і протягом усього курсу дослідження як і групі дулоксетину, так і флуоксетину, повідомляли про суїцидальну поведінку. Крім того, один пацієнт, який перейшов з плацебо на дулоксетин, спостерігав суїцидальну поведінку під час прийому дулоксетину.

Проведено дослідження у пацієнтів віком 7–17 років з генералізованим тривожним розладом, в якому використовувався гнучкий режим дозування, щоб забезпечити повільне підвищення дози від 30 мг один раз на день до вищих доз (максимум 120 мг один раз на день). Лікування дулоксетином продемонструвало статистично значуще більше покращення симптомів ГТР. Збереження ефекту не оцінювалося. Не було статистично значущої різниці у припиненні через побічні ефекти між групами, у двох пацієнтів, які перейшли з плацебо на дулоксетин після гострої фази, спостерігалися суїцидальні настрої

поведінки під час прийому дулоксетину під час фази продовження. Висновок щодо загального співвідношення користь/ризик у цій віковій групі не зроблено.

Було проведено одне дослідження за участю педіатричних пацієнтів із синдромом ювенільної первинної фібрміалгії (JPFS), у якому група, яка отримувала дулоксетин, не відокремлювалася від групи плацебо. Таким чином, немає доказів ефективності в цій популяції дітей. Паралельне дослідження дулоксетину було проведено за участю підлітків віком від 13 до 18 років з JPFS. Дослідження включало рандомізування пацієнтів для дулоксетину 30 мг/60 мг або плацебо щодня.

Дулоксетин не продемонстрував ефективності у зменшенні болю, як виміряно за допомогою вимірювання первинного результату короткого опису болю (BPI). Результати безпеки цього дослідження узгоджувалися з відомим профілем безпеки дулоксетину.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання подавати результати досліджень. Дулоксетин в усіх підгрупах педіатричної популяції при лікуванні великого депресивного розладу, діабетичного нейропатичного болю та генералізованого тривожного розладу. Див. розділ «Спосіб застосування та дози» для інформації щодо застосування у педіатрії.

Фармакокінетика.

Дулоксетин застосовується як енантіомер. 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.

Абсорбція. При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація ($C_{\max}$) досягається через 6 годин після прийому дози препарату. Абсолютна біодоступність дулоксетину при пероральному прийомі коливалася від 32 % до 80 % (у середньому 50 %). Вживання їжі затримує абсорбцію, період досягнення $C_{\max}$ збільшується з 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно на 11 %). Клінічного значення ці зміни не мають.

Розподіл. Дулоксетин ефективно зв'язується з білками сироватки крові людини (приблизно на 96 %), як з альбуміном, так і з альфа-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. 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 у 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 жінками і жінками літнього віку (≥ 65 років) були виявлені фармакокінетичні відмінності: AUC збільшується приблизно на 25 %, а період напіввиведення приблизно на 25 % довший у жінок літнього віку, хоча величина цих змін недостатня для виправдання коригування дози. Згідно із загальними рекомендаціями, слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів літнього віку.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалось подвійне збільшення концентрації дулоксетину та експозиції (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями. Фармакокінетичні дані про дулоксетин обмежені у пацієнтів із легкими або середніми порушеннями функції нирок.

Печінкова недостатність. Помірне захворювання печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) впливало на фармакокінетику дулоксетину. Порівняно зі здоровими добровольцями видимий кліренс плазми дулоксетину був на 79 % нижчий, період напіввиведення був у 2,3 раза довший і AUC – у 3,7 раза вищий у пацієнтів із помірними захворюваннями печінки. Фармакокінетику дулоксетину та його метаболітів не вивчали у пацієнтів з легкою або тяжкою печінковою недостатністю.

Годування груддю. Дію дулоксетину вивчали у 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 у плазмі крові. Кількість дулоксетину в грудному молоці становить приблизно 7 мкг/добу при дозуванні 40 мг двічі на добу. Лактація не впливала на фармакокінетику дулоксетину.

Діти. Фармакокінетику дулоксетину у педіатричних пацієнтів віком від 7 до 17 років із великим депресивним розладом після перорального прийому від 20 до 120 мг один раз на добу характеризували за допомогою аналізу популяційного моделювання на основі даних 3 досліджень. Прогнозована моделлю рівноважна концентрація дулоксетину в плазмі у дітей переважно була в межах діапазону концентрацій, що спостерігається у дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування периферичного нейропатичного болю при діабеті.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Лікарський засіб Симода призначений для дорослих.

Для додаткової інформації див. розділ «Фармакологічні властивості».

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Протипоказане застосування дулоксетину одночасно з неселективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симоду не слід застосовувати у комбінації з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Особливості застосування»).

Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Серотонінергічні агенти. Рідко повідомляли про серотоніновий синдром у пацієнтів, які

застосовували селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CI33C) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (I33CH) разом із серотонінергічними агентами. Потрібно з обережністю призначати препарат Симода у комбінації зі серотонінергічними засобами, такими як CI33C, I33CH, 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 теофіліну, 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, флекаїнід, пропафенон і метопролол).

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

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин 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.

Особливості застосування.

Манія та епілептичні напади. Дулоксетин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з манією в анамнезі або діагнозом біполярного розладу та/або епілептичних нападів.

Мідріаз. Були повідомлення про прояв мідріазу у зв'язку з прийомом дулоксетину, тому призначати 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 / злоякісний нейрорептичний синдром. Як і у випадку з іншими серотонінергічними агентами, при лікуванні дулоксетином серотоніновий синдром чи злоякісний нейрорептичний синдром може стати потенційно небезпечним для життя, особливо при одночасному застосуванні інших серотонінергічних засобів (включаючи СИЗС, ІЗСН, трициклічні антидепресанти або триптани), агенти, які погіршують метаболізм серотоніну, такі як інгібітори MAO, 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, ажітаж, 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). Серотоніновий синдром у найтяжчій формі може нагадувати злоякісний нейрорептичний синдром, що включає гіпертермію, м'язову ригідність, підвищений рівень креатинкінази в сироватці крові, вегетативну нестабільність з можливими швидкими коливаннями життєво важливих показників і змінами психічного стану.

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 здійснюють догляд 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 звернення за медичною допомогою відразу ж у випадку появи цих симптомів.

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). Що стосується факторів ризику суїцидальності при депресії, див. розділ вище. Лікарі мають інформувати пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які відчуття занепокоєння.

Застосування дітям та підліткам віком до 18 років. Симоду не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків віком до 18 років. Поведінка, пов'язана з суїцидом (суїцидальні спроби та суїцидальні думки), та ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) частіше спостерігалися в клінічних дослідженнях серед дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував

плацебо. Якщо на підставі клінічної потреби все ж прийнято рішення про лікування, слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо появи суїцидальних симптомів. Крім того, відсутні довгострокові дані щодо безпеки у дітей та підлітків щодо росту, дорослішання та когнітивного та поведінкового розвитку (див. розділ «Побічні реакції»).

Геморагії. Повідомляли про кровотечі, такі як синці, пурпура та шлунково-кишкові кровотечі, із СИЗС і ІЗСН, 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.

Припинення лікування. Після припинення лікування (особливо після раптового припинення) часто виникають симптоми відміни (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях небажані події, що спостерігалися при раптовому припиненні лікування, виникали приблизно у 45 % пацієнтів, які приймали дулоксетин, і у 23 % пацієнтів, які приймали плацебо. Ризик виникнення симптомів відміни, який спостерігається при СИЗС та ІЗСН, може залежати від декількох факторів, включаючи тривалість лікування та дозу препарату, а також швидкість зниження дози. Небажані реакції, які виникають найчастіше, наведені в розділі «Побічні реакції». Зазвичай, ці симптоми мають легкий та середній ступінь тяжкості, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими за інтенсивністю. Зазвичай симптоми відміни виникають протягом перших декількох днів після припинення лікування, але надходили поодинокі повідомлення про виникнення таких симптомів у пацієнтів, які через неувважність пропускали прийом дози препарату. Загалом, ці симптоми минають самостійно протягом двох тижнів, хоча у деяких пацієнтів вони можуть тривати довше (2-3 місяці або довше). Отже, під час припинення лікування необхідно поступово знижувати дозу дулоксетину протягом щонайменше двох тижнів, залежно від потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку. Дані про застосування дулоксетину 120 мг пацієнтам літнього віку з основним 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» і «Фармакологічні властивості»).

Акатизія/психомоторне занепокоєння. Застосування дулоксетину було пов'язане з розвитком акатизії, що характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним збудженням та необхідністю часто рухатися і супроводжується нездатністю сидіти або стояти на місці. Це явище більш імовірно відбувається протягом перших декількох тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози препарату може завдати шкоди здоров'ю.

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.

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.

Сексуальна дисфункція

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

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.

Фертильність

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

Вагітність

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність при АУС 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 І триместрі, а інше було проведене в ЄС та включало 1500 осіб, які застосовували дулоксетин у І 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 (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 США вказують на підвищений ризик (менш ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі після впливу дулоксетину протягом місяця до народження.

Епідеміологічні дані свідчать, що застосування СИЗС у період вагітності, особливо в кінці вагітності, може збільшити ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (СЛГН). Хоча зв'язок СЛГН із лікуванням ІЗСН не досліджували, цей потенційний ризик не може бути виключений із застосуванням дулоксетину з урахуванням відповідного механізму дії (гальмування повторного прийому серотоніну).

Як і у разі застосування інших серотонінергічних лікарських засобів, симптоми відміни можуть виникнути у новонароджених, матері яких приймали дулоксетин перед пологами. 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 пацієток, 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.

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.

Дозування

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).

Особливі групи пацієнтів

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 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

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).

Діти

Дулоксетин не слід застосовувати дітям і 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 та 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».

Припинення лікування

Необхідно уникати раптового припинення лікування. Дозу потрібно поступово зменшувати протягом періоду щонайменше від одного до двох тижнів, щоб зменшити ризик реакцій відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). 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.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

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.

Короткий опис профілю безпеки

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

Узагальнений перелік небажаних реакцій

Нижче наведені небажані реакції, що зазначалися у спонтанних повідомленнях та під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

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

У межах кожної групи частоти небажані ефекти представлені в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: нечасто – ларингіт.

З боку імунної системи: рідко – анафілактична реакція, підвищена чутливість.

З боку ендокринної системи: рідко – гіпотиреоз.

З боку обміну речовин і харчування: часто – зниження апетиту; нечасто – гіперглікемія (особливо у пацієнтів із цукровим діабетом); рідко – дегідратація, гіпонатріємія, недостатність АДГ⁶.

Психічні розлади: часто – безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, аноргазмія, незвичні сновидіння; нечасто – суїцидальне мислення^{5,7}, розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія; рідко – суїцидальна поведінка^{5,7}, манія, галюцинації, агресія та злість⁴.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, сонливість; часто – запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; нечасто – міоклонія, акатизія⁷, нервовість, порушення уваги, дисгевзія, дискінезія, синдром неспокійних ніг, поганий сон; рідко – серотоніновий синдром⁶, судом¹, психомоторне занепокоєння⁶, екстрапірамідні розлади⁶.

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

З боку органів слуху і лабіринту: часто – дзвін у вухах¹; нечасто – вертиго, біль у вухах.

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

З боку судинної системи: часто – підвищення артеріального тиску³, припливи жару;

нечасто – втрата свідомості², артеріальна гіпертензія^{3,7}, ортостатична гіпотензія², відчуття холоду в кінцівках; рідко – гіпертонічний криз^{3,6}.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: часто – позіхання; нечасто – ларингоспазм, носова кровотеча; рідко – інтерстиційне захворювання легень¹⁰, еозинофільна пневмонія⁶.

З боку травного тракту: дуже часто – нудота, сухість у роті; часто – запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; нечасто – шлунково-кишкові кровотечі⁷, гастроентерит, відрижка, гастрит, дисфагія; рідко – стоматит, наявність крові у випорожненнях, неприємний запах із рота, мікроскопічний коліт⁹.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто – гепатит³, підвищений рівень печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза), гостре ураження печінки; рідко – печінкова недостатність⁶, жовтяниця⁶.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – підвищене потовиділення, висипання; нечасто – нічна пітливість, кропив'янка, контактний дерматит, холодний піт, реакції фоточутливості, підвищена схильність до утворення синців; рідко – синдром Стівенса-Джонсона⁶, ангіоневротичний набряк⁶; дуже рідко – шкірний васкуліт.

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

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – дизурія, часте сечовипускання; нечасто – затримка сечовипускання, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі; рідко – аномальний запах сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; нечасто – гінекологічні кровотечі, менструальні розлади, сексуальна дисфункція, тестикулярний біль; рідко – симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологова кровотеча⁶.

Загальні розлади та стан місця введення препарату: часто – падіння⁸, втома; нечасто – біль у грудях⁷, погане самопочуття, відчуття холоду, спрага, озноб, слабкість, відчуття жару, порушення ходи.

Додаткові зміни при випробуваннях: часто – зниження маси тіла; нечасто – підвищення маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові, збільшення рівня калію у крові; рідко – підвищення рівня холестеролу в плазмі.

¹ Випадки судом та дзвін у вухах також спостерігалися після переривання лікування.

² Випадки ортостатичної гіпотензії та втрати свідомості спостерігалися переважно на початку лікування.

³ Див. розділ «Особливості застосування».

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

⁵ Повідомлялося про випадки суїцидальних ідей та поведінки під час лікування дулоксетином або одразу після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

⁶ Частота небажаних реакцій встановлена із постмаркетингових досліджень; не спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.

⁷ Статистично значуще не відрізняються від плацебо.

⁸ Випадки падінь були більш частими у людей літнього віку (≥ 65 років).

⁹ Розрахункова частота на основі всіх даних клінічних досліджень.

¹⁰ Оцінка частоти на основі плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

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 СИЗС і ІЗСН 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 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. Рівень HbA1c був стабільним як у пацієнтів, які приймали дулоксетин, так і плацебо. 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. Жодних клінічно значущих відмінностей у вимірюваннях QT, PR, QRS або QTcB між пацієнтами, які приймали дулоксетин та плацебо, не спостерігалось.

Діти

Загалом 509 дітей із великим депресивним розладом та 241 дітей із генералізованим тривожним розладом віком від 7 до 17 років отримували лікування дулоксетином у клінічних дослідженнях. Профіль побічних реакцій дулоксетину у дітей та підлітків загалом був подібним до того, що спостерігається у дорослих.

Загалом у 467 педіатричних пацієнтів, що отримували дулоксетин у клінічних дослідженнях, спостерігалось середнє зниження ваги на 0,1 кг порівняно з середнім збільшенням на 0,9 кг у пацієнтів, які отримували плацебо.

Згодом, протягом періоду продовження від чотирьох до шести місяців, пацієнти в середньому

мали тенденцію до відновлення до свого очікуваного вихідного відсотка ваги на основі даних про популяцію від однолітків відповідного віку та статі.

У дослідженнях тривалістю до 9 місяців спостерігалось загальне середнє зниження на 1 % у рості при лікуванні дулоксетином (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 24 місяці.

Умови зберігання.

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