

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

Депрагал

(Depratal)

Склад:

діюча речовина: дулоксетину гідрохлорид;

1 таблетка кишковорозчинна містить дулоксетину гідрохлорид, що еквівалентно дулоксетину 30 мг або 60 мг;

допоміжні речовини: пресований цукор, кукурудзяний крохмаль, магнію стеарат;

склад оболонки: сополімер метакрилової кислоти-етилакрилату (1:1), дисперсія 30 %; триетилцитрат; тальк; титану діоксид (E 171); емульсія симетикону.

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

дозування 30 мг: від білого до майже білого кольору круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки, з одного боку гравіювання ')’.

дозування 60 мг: від білого до майже білого кольору круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інші 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 норадреналіну і, як наслідок, посиленням серотонергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить

болезаспокійливу дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС.

Фармакокінетика.

Абсорбція

При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому препарату. Прийом їжі затримує час абсорбції, час досягнення максимальної концентрації збільшується з 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно на 11 %).

Розподіл

Дулоксетин ефективно зв'язується з білками сироватки крові людини (приблизно на 96 %), як з альбуміном, так і з альфа-1-кислим глікопротеїном. Печінкова або ниркова недостатність не впливають на зв'язування білків.

Метаболізм

Дулоксетин метаболізується з участю ізоферментів CYP2D6 і CYP1A2. Метаболіти, що утворюються, фармакологічно не активні.

Виведення

Період напіввиведення дулоксетину становить в середньому 12 годин. Середній плазмовий кліренс дулоксетину — 101 л/год.

Доклінічні дані з безпеки.

Дулоксетин не проявив генотоксичності у стандартній батареї тестів і не проявив канцерогенність у щурів. Багатоядерні клітини були виявлені в печінці за відсутності інших гістопатологічних змін у дослідженні канцерогенності на щурах. Основний механізм і клінічне значення невідомі. У мишей-самок, які отримували дулоксетин протягом 2 років, спостерігалася підвищення частоти гепатоцелюлярних аденом і карцином лише при високій дозі (144 мг/кг/добу), але вони вважалися вторинними внаслідок індукції мікросомальних ферментів печінки. Актуальність даних, які отримані у дослідженнях на мишах, для людей невідома.

У дослідженні на самках щурів, які отримували дулоксетин (45 мг/кг/день) до та під час спарювання і на ранніх термінах вагітності, спостерігалася зниження споживання їжі матір'ю та маси тіла, порушення естрального циклу, зниження показників живонародженості та виживання потомства, а також затримка росту потомства при рівнях системного впливу, що оцінюється як найвищий при максимальній клінічній експозиції (AUC). У дослідженні ембріотоксичності на кроликах спостерігалася більш висока частота серцево-судинних і скелетних вад розвитку при рівнях системної експозиції, нижчих за максимальну клінічну експозицію (AUC). Жодних вад розвитку не спостерігалася в іншому дослідженні, де тестували вищу дозу іншої солі дулоксетину. У дослідженнях пренатальної/постнатальної токсичності на щурах дулоксетин викликав несприятливі поведінкові ефекти у потомства при дозах нижче максимальної клінічної експозиції (AUC). Дослідження на молодих щурах виявили тимчасовий

вплив на нейроповедінку, а також значне зниження маси тіла та споживання їжі, індукцію печінкових ферментів і гепатоцелюлярну вакуолізацію при дозі 45 мг/кг/добу. Загальний профіль токсичності дулоксетину у молодих щурів був подібним до такого у дорослих щурів. Визначено, що рівень дулоксетину без побічних ефектів становить 20 мг/кг/добу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Протипоказання.

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

Дулоксетин не можна призначати разом з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

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

Дулоксетин не можна призначати хворим з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

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

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 вивчення у разі одночасного призначення теофіліну, субстрату CYP1A2, із дулоксетином (60 мг двічі на добу щодня) значної фармакокінетичної взаємодії не було.

Інгібітори CYP1A2. Оскільки CYP1A2 бере участь у метаболізмі дулоксетину, сумісне застосування дулоксетину із сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, ймовірно, призведе до підвищення концентрації дулоксетину. Флувоксамін (100 мг 1 раз на добу), що є сильнодіючим інгібітором CYP1A2, зменшує кліренс дулоксетину у плазмі приблизно до 77 %. У зв'язку з цим дулоксетин не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2, зокрема з флувоксаміном.

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP2D6. Дулоксетин — помірний інгібітор CYP2D6. При призначенні дулоксетину у дозі 60 мг двічі на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується в 3 рази. Сумісне призначення дулоксетину (40 мг двічі на добу) збільшує стаціонарну AUC толтеродину (2 мг двічі на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксил-метаболіту, тому ніяких змін дозувань не рекомендується.

Рекомендується з обережністю застосовувати дулоксетин 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, пропafenон і метопролол).

Лікарські засоби, що діють на ЦНС. 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, опіодні анальгетики, антидепресанти, фенобарбітал, седативні антигістамінні препарати), необхідно вжити певних запобіжних заходів.

Інгібітори MAO. Дулоксетин не слід призначати разом з неселективними необоротними інгібіторами MAO через ризик виникнення серотонінового синдрому та принаймні протягом 14 днів після припинення лікування інгібіторами MAO. З огляду на період напіввиведення дулоксетину, інгібітори MAO не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином. При прийомі оборотних селективних інгібіторів MAO, наприклад моклобеміду чи триптанів, трамадолу, петидину, триптофану та бупренорфіну, ризик виникнення серотонінового синдрому менший, проте застосування такої комбінації не рекомендується. Антибіотик лінезолід — це оборотний неселективний MAO, його не слід призначати пацієнтам, які застосовують дулоксетин (див. розділ «Особливості застосування»).

Пероральні контрацептиви та інші стероїдні агенти: результати досліджень *in vitro* демонструють, що дулоксетин не викликає каталітичної активності CYP3A. Конкретних досліджень *in vivo* щодо взаємодії між лікарськими засобами не проводили.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин з обережністю призначати разом з пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з підвищенням ризику кровотечі внаслідок фармакодинамічної взаємодії. Повідомляли про збільшення показників міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), коли пацієнти, які застосовували варфарин, почали застосовувати дулоксетин. Проте одночасне застосування дулоксетину та варфарину в умовах стаціонару у здорових добровольців під час дослідження клінічної фармакології не призвело до клінічно значущої зміни в МНВ з початкового рівня або у фармакокінетиці R- чи S-варфарину.

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

Препарати, що містять траву звіробою. При сумісному застосуванні з дулоксетином часто виникають побічні реакції.

Антациди та антагоністи H₂: одночасне застосування дулоксетину з антацидами, що містять алюміній і магній, або дулоксетину з фамотидином не впливає на швидкість чи ступінь поглинання дулоксетину після введення пероральної дози 40 мг.

Індуктори CYP1A2: фармакокінетичні аналізи показали, що курці мають майже на 50 % нижчу концентрацію дулоксетину в плазмі порівняно з некурцями.

Особливості застосування.

Судоми та манії. Дулоксетин необхідно призначати з обережністю пацієнтам із судомами, манією або біполярними розладами в анамнезі.

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

Артеріальний тиск та серцебиття. У деяких пацієнтів прийом дулоксетину призводить до підвищення артеріального тиску. Це може бути пов'язано з норадренергічним ефектом дулоксетину. Зафіксовано випадки гіпертонічного кризу з дулоксетином, особливо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Пацієнтам із артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується моніторинг артеріального тиску, особливо протягом першого місяця лікування. Дулоксетин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, у яких можливе порушення серцевого ритму або збільшення артеріального тиску. Обережно слід також застосовувати дулоксетин з лікарськими засобами, які можуть погіршити його метаболізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам із постійно підвищеним артеріальним тиском потрібно зменшувати дозу або поступово відмінити препарат. Лікування пацієнтів із нестабільною гіпертензією не є доцільним.

Ниркова недостатність. Підвищена концентрація дулоксетину в плазмі спостерігалася у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на гемодіалізі (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Стосовно пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності див. розділ «Протипоказання»; стосовно пацієнтів з легкою або середньою нирковою недостатністю див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Серотоніновий синдром. При лікуванні дулоксетином може виникати потенційно небезпечний для життя серотоніновий синдром, особливо при одночасному застосуванні інших серотонінергічних засобів (включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (СИЗН), трициклічні антидепресанти або триптани), агентів, які погіршують метаболізм серотоніну, таких як інгібітори MAO, антидепресантів або інших антагоністів допаміну, які можуть впливати на серотонінергічні нейромедіаторні системи.

Серотоніновий синдром може включати зміну психічного стану (наприклад, збудження, галюцинації, кому), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардію, лабільний артеріальний тиск, гіпертермію), нервово-м'язові відхилення (наприклад, гіперрефлексію, порушення координації) та/або шлунково-кишкові симптоми (наприклад, нудоту, блювання, діарею). Якщо одночасне лікування дулоксетином і іншими серотонінергічними засобами, які можуть впливати на серотонінергічні та/або дофамінергічні нейромедіаторні системи, клінічно обґрунтоване, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та при збільшенні 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), включаючи дулоксетин. Треба з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, 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 лікарського засобу Депртал зафіксовано гіпонатріємію, у тому числі випадки з показниками вмісту натрію у сироватці крові нижче 110 ммоль/л. Гіпонатріємія може бути спричинена синдромом порушення секреції антидіуретичного гормону (СПАДГ). Більшість із цих випадків були зареєстровані у людей літнього віку, особливо за наявності гіпонатріємії в анамнезі або при станах, що можуть спричинити зміни балансу рідини тіла. Необхідно з обережністю призначати препарат пацієнтам літнього віку, з цирозом та пацієнтам зі зневодненням або пацієнтам, які отримують діуретики.

Синдром відміни. Симптоми синдрому відміни виникають досить часто, особливо при раптовому припиненні лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних випробуваннях побічні реакції, які спостерігалися при раптовому припиненні лікування, були приблизно у 45 % пацієнтів, які отримували дулоксетин, і у 23 % пацієнтів, які приймали плацебо.

Ризик виникнення симптомів відміни при застосуванні СІЗЗС та ІЗЗСН залежить від декількох факторів, включаючи тривалість терапії і дозування та швидкість зменшення дози. Зазвичай ці симптоми легкі або помірні, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Вони зазвичай з'являються протягом перших кількох днів після припинення лікування, але були дуже рідкісні повідомлення про появу таких симптомів у пацієнтів, які випадково пропустили прийом дози. Зазвичай ці симптоми обмежені і зникають протягом 2 тижнів, хоча в окремих осіб вони можуть бути тривалими (2–3 місяці або більше). Тому рекомендується, щоб припинення лікування дулоксетином відбувалося поступово протягом періоду не менше ніж 2 тижні, відповідно до потреб пацієнта.

Акатизія / психомоторне занепокоєння. Застосування дулоксетину пов'язують із розвитком акатизії, яка характеризується суб'єктивним неприємним психомоторним занепокоєнням і необхідністю рухатися, часто супроводжується неможливістю сидіти або стояти на місці. Це явище виникає протягом перших кількох тижнів лікування. Для хворих, у яких розвиваються вищевказані симптоми, збільшення дози може бути шкідливим.

Гепатит / підвищення рівня печінкових ферментів. Відомо про випадки ураження печінки, що включали значне підвищення рівня печінкових ферментів (збільшення до 10 разів понад норму), гепатит та жовтяницю (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість цих явищ виникали протягом першого місяця лікування. Ураження печінки найчастіше мало гепатоцелюлярний характер. Дулоксетин необхідно з обережністю призначати пацієнтам, які приймають препарати, що можуть спричинити ураження печінки.

Сексуальна дисфункція. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) можуть викликати

симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося про тривалу сексуальну дисфункцію, при якій симптоми зберігалися, незважаючи на припинення прийому СИЗС та/або ІЗСН.

Наявність сахарози. Не можна призначати таблетки кишковорозчинні Депратал пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахаразо-ізомальтази.

Суїцид. Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад. Депресія пов'язана із підвищеним ризиком суїцидального мислення, самопошкодження та суїциду (явища, пов'язані з суїцидом). Ризик існує до досягнення значної ремісії. Пацієнта необхідно суворо контролювати до досягнення значного покращення, 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 призначають дулоксетин, також можуть бути асоційовані з підвищеним ризиком суїцидальних явищ. Окрім того, ці психічні стани можуть бути супутніми, якщо вони супроводжують великий депресивний розлад. Таким чином, необхідно вживати однакових запобіжних заходів при лікуванні пацієнтів як із великим депресивним розладом, так і з іншими психічними розладами. 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 плацебоконтрольованих клінічних випробувань антидепресантів при психічних розладах показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при прийомі антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Під час лікування дулоксетином або відразу після припинення лікування повідомляли про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки.

При терапії, особливо на ранньому етапі лікування та після зміни дози, слід здійснювати ретельне спостереження за пацієнтами, особливо тими, хто знаходиться у групі високого ризику. Пацієнти (та їхні опікуни) повинні бути поінформовані про необхідність спостерігати за будь-яким клінічним погіршенням, суїцидальною поведінкою або думками та незвичними змінами в поведінці і негайно звернутися до лікаря, якщо такі симптоми виникають.

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). Лікарям слід інформувати пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які відчуття занепокоєння.

Застосування дітям та підліткам (віком до 18 років). Дулоксетин не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). Поведінка, пов'язана з самогубством (спроби самогубства та суїцидальні думки), і ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) частіше спостерігалися у клінічних випробуваннях серед дітей і підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Якщо, беручи до уваги клінічну потребу, приймається рішення про лікування, пацієнта слід ретельно контролювати щодо появи суїцидальних симптомів. Крім того, відсутні довготермінові дані про безпеку для дітей і підлітків щодо росту, дозрівання та когнітивного і поведінкового розвитку (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку. Дані щодо застосування лікарського засобу Депратал у дозі 120

мг пацієнтам літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені. Тому слід дотримуватися обережності при лікуванні літніх людей максимальною дозою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, коли системна експозиція (площа під АUC) дулоксетину була меншою за максимальну клінічну експозицію (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Результати двох великих обсерваційних досліджень (одне, проведене в Сполучених Штатах Америки за участю 2500 жінок, і одне, проведене в Європейському Союзі за участю 1500 жінок, які приймали дулоксетин протягом першого триместру вагітності) не вказують на збільшення загалом ризику серйозних вроджених вад розвитку дітей. Аналіз окремих вад розвитку, таких як вади розвитку серця, не дав остаточних результатів.

У дослідженні, проведеному в Європейському Союзі, застосування дулоксетину пацієнтками на пізніх термінах вагітності (у будь-який час від 20 тижнів вагітності до пологів) було пов'язане з підвищеним ризиком передчасних пологів (майже у 2 рази, що відповідає приблизно 6 додатковим передчасним пологам на 100 жінок). Більшість передчасних пологів відбулися між 35 і 36 тижнями вагітності. У дослідженні, проведеному в Сполучених Штатах Америки, такого зв'язку не спостерігалось.

Дані спостережень у Сполучених Штатах Америки показують підвищений ризик (майже у 2 рази) післяпологової кровотечі при застосуванні дулоксетину протягом місяця перед пологами.

Епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування СИЗС під час вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, збільшує ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених.

Хоча жодне дослідження не вивчало зв'язок між ризиком стійкої легеневої гіпертензії і лікуванням СИЗС, цей потенційний ризик не можна виключити при застосуванні дулоксетину, враховуючи пов'язаний механізм дії (пригнічення повторного захоплення серотоніну).

Як і у разі лікування іншими серотонінергічними лікарськими засобами, у новонароджених можуть виникнути симптоми відміни невдовзі після застосування матір'ю дулоксетину. Ці симптоми можуть включати гіпотонію, тремор, збудження, труднощі з годуванням, респіраторний дистрес і судоми. У більшості випадків симптоми відміни виникали або при народженні, або протягом кількох днів після народження.

Лікарські засоби, які містять дулоксетин, слід застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода. Жінкам слід порадити повідомити свого лікаря, якщо вони завагітніли або мають намір завагітніти під час терапії.

Годування груддю

Дулоксетин слабо екскретується у грудне молоко. Встановлена доза для дитини з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла становить приблизно 0,14 % материнської дози. Безпека застосування дулоксетину дітям невідома, тому годування груддю під час прийому дулоксетину не рекомендується.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах дулоксетин не вплинув на чоловічу фертильність. Ефекти у жінок з'являлися лише при дозах, що спричиняли токсичність для матері.

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 дулоксетину може бути пов'язане із седацією і запамороченням. Під час лікування пацієнти можуть відчувати седативну реакцію або запаморочення. В такому разі слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

При великому депресивному розладі. Початкова та рекомендована підтримуюча доза — 60 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

Безпека дозування від 60 мг 1 раз на добу до максимальної дози 120 мг на добу була оцінена у клінічних випробуваннях. Проте немає клінічних даних про те, що пацієнти, які не реагують на початкову рекомендовану дозу, можуть отримати користь від збільшення дози.

Терапевтичний ефект лікування проявляється протягом 2-4 тижнів.

Після консолідації відповіді на антидепресивне лікування рекомендується продовжувати лікування протягом кількох місяців, щоб уникнути рецидиву. Для пацієнтів, які реагують на дулоксетин, і за наявності в анамнезі повторних епізодів великого депресивного розладу слід розглянути подальше тривале лікування в дозуванні 60-120 мг на добу.

При генералізованому тривожному розладі 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, що є звичайною підтримуючою дозою для більшості пацієнтів. Для пацієнтів із супутнім великим депресивним розладом рекомендована початкова та підтримуюча доза становить 60 мг 1 раз на добу (див. також рекомендації щодо дозування вище).

У клінічних випробуваннях було доведено ефективність і безпеку доз до 120 мг. Тому для хворих із недостатньою реакцією на дозу 60 мг можна розглянути підвищення дози до 90 мг або 120 мг. Підвищення дози повинно базуватися на клінічній відповіді та переносимості.

Після отримання терапевтичного ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців, щоб уникнути рецидиву.

При діабетичному периферичному нейропатичному болю. Рекомендована початкова доза становить 60 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. Деяким пацієнтам можна рекомендувати підвищення дози аж до максимальної 120 мг на добу, розподіленої на 2 прийоми. Дане дозування було оцінено з точки зору безпеки у клінічних випробуваннях. Плазмова концентрація дулоксетину демонструє велику індивідуальну мінливість.

Отже, деякі пацієнти, які недостатньо реагують на дозу 60 мг, можуть отримувати вищу дозу.

Терапевтичний ефект лікування проявляється протягом 2 місяців.

У хворих з неадекватною початковою реакцією додаткове підвищення дози після цього навряд чи може бути виправданим.

Терапевтичні переваги слід оцінювати регулярно (принаймні кожні 3 місяці).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Корекція дози для пацієнтів зі слабкою та помірною нирковою недостатністю не потрібна (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв). Для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) цей лікарський засіб не застосовується.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Депртал не можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки.

Пацієнти літнього віку. Змінювати дозу препарату у разі призначення пацієнтам літнього віку не потрібно. Проте, як і будь-який лікарський засіб, при лікуванні людей літнього віку, особливо при застосуванні дулоксетину 120 мг на добу при великому депресивному розладі або генералізованому тривожному розладі, щодо яких дані обмежені (див. розділ «Особливості застосування»), Депртал слід застосовувати з обережністю.

Припинення лікування

Необхідно уникати раптового припинення застосування лікарського засобу. При припиненні лікування дулоксетином дозу слід поступово зменшувати протягом періоду принаймні від 1 до 2 тижнів, щоб зменшити ризик симптомів відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Якщо після зменшення дози або після припинення лікування виникають нестерпні для пацієнта симптоми, то можна рекомендувати відновлення попередньо встановленої дози. Згодом лікар може продовжувати поступово зменшувати дозу, але зі зниженим темпом.

Діти.

Лікарський засіб не застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми. Зафіксовано випадки передозування при застосуванні дулоксетину 5400 мг як монотерапії або у комбінації з іншими лікарськими засобами. Декілька летальних випадків зафіксовано насамперед при змішаному передозуванні, але були також летальні випадки після застосування дулоксетину окремо у дозі приблизно 1000 мг. Ознаки та симптоми передозування (дулоксетин окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами) включали сонливість, кому, серотоніновий синдром, судоми, блювання та тахікардію. Симптоми передозування (переважно при прийомі у комбінації з іншими препаратами) включали сонливість, кому, серотоніновий синдром, епілептичні напади, блювання та тахікардію.

Специфічні антидоти невідомі, при появі серотонінового синдрому необхідне специфічне

лікування (ципрогептадин та/або контроль температури). Необхідно перевірити прохідність дихальних шляхів. Рекомендується моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і підтримуючими заходами. Промивання шлунка може бути доцільним, якщо воно проводиться одразу після прийому препарату або з симптоматичною метою. Активоване вугілля зменшує абсорбцію препарату. Дулоксетин має великий об'єм розподілу в організмі, у зв'язку з чим форсований діурез, гемоперфузія та обмінна перфузія навряд чи будуть корисні.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли про запаморочення, нудоту і головний біль, сухість у роті, сонливість як про несприятливі симптоми при прийомі дулоксетину. Однак більшість побічних реакцій були легкими та помірними, вони зазвичай починалися на ранній стадії терапії, більшість із них зникали, навіть якщо лікування було продовжено. У таблиці наведено побічні реакції, які спостерігалися при прийомі дулоксетину, відповідно до даних, отриманих зі спонтанних звітів та у процесі плацебоконтрольованих клінічних досліджень.

Оцінка частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Інфекції та інвазії				
		Ларингіт		
З боку ендокринної системи				
			Гіпотиреоз	
З боку імунної системи				
			Анафілактичні реакції, гіперчутливість	
Метаболічні розлади				
	Зниження апетиту	Гіперглікемія, (особливо у пацієнтів із діабетом)	Дегідратація, гіпонатріємія, недостатність АДГ 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, прояви агресії та злості ⁴ , суїцидальна поведінка ^{5,7}	
З боку нервової системи				
Головний біль, сонливість	Тремор, парестезія, запаморочення, летаргія	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 органів зору				
	Нечіткість зображення	Мідріаз, розлади зору	Глаукома	

<i>З боку органів слуху і лабіринту</i>				
	Дзвін у вухах ¹	Запаморочення, біль у вухах		

<i>З боку серця</i>				
	Серцебиття	Тахікардія, суправентрикулярна аритмія, шлуночкова аритмія, фібриляція найчастіше передсердна		

<i>З боку судин</i>				
	Підвищення артеріального тиску ³ , припливи	Артеріальна гіпертензія ^{3,7} , ортостатична гіпотензія ² , втрата свідомості ² , відчуття холоду в кінцівках	Гіпертонічний криз ^{3,6}	

<i>З боку системи дихання</i>				
	Позіхання	Відчуття стискання у горлі, носова кровотеча	Еозинофільна пневмонія, інтерстиціальні захворювання легень	

<i>З боку травного тракту</i>				
Нудота, сухість у роті	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	

<i>З боку гепатобіліарної системи</i>				
		Підвищений рівень печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза), гепатит ³ , гостре ураження печінки	Жовтяниця ⁶ , печінкова недостатність ⁶	

<i>З боку шкіри та її похідних</i>				
	Підвищене потовиділення, висипання	Нічне потіння, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, фотосенсибілізація, підвищена схильність до утворення синців	Ангіоневротичний набряк ⁶ , синдром Стівенса — Джонсона ⁶	Васкуліт шкіри

<i>З боку кістково-м'язової та сполучної тканини</i>				
	Кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм	Посмикування м'язів, відчуття скутості м'язів	Тризм	

<i>З боку нирок та сечового міхура</i>				
--	--	--	--	--

	Дизурія, прискорене сечовипускання	Затримка сечі, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі	Аномальний запах сечі	
--	------------------------------------	--	-----------------------	--

<i>З боку репродуктивної системи</i>				
	Еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції	Менструальні розлади, статеві розлади, гінекологічні кровотечі, біль у яечках	Симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологовий крововилив	
<i>Загальні розлади</i>				
	Падіння ⁸ , втомлюваність	Біль у грудях ⁷ , погане самопочуття, відчуття холоду, відчуття повзання мурашок, спрага, нездужання, відчуття жару, порушення ходи		
<i>Результати досліджень</i>				
	Зниження маси тіла	Збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові, підвищення рівня калію у крові	Підвищення рівня холестеролу в крові	

¹ Випадки судом та дзвін у вухах спостерігалися після припинення лікування.

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

³ Див. розділ «Особливості застосування».

⁴ Про випадки агресії та злості повідомляли на початку лікування і після припинення лікування.

⁵ Про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомляли на початку лікування й одразу після припинення 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 падіння були більш частими у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).

⁹ Розрахункова частота ґрунтується на основі усіх даних клінічних випробувань.

¹⁰ Орієнтовна частота на основі плацебоконтрольованих клінічних досліджень.

Опис окремих побічних реакцій

Припинення застосування дулоксетину (особливо раптове) призводить до симптомів відміни. Запаморочення, сенсорні порушення (включаючи парестезії або відчуття електричного струму, особливо в голові), порушення сну (включаючи безсоння та аномальні сновидіння), втома, сонливість, ажитація або тривога, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, міалгія, дратівливість, діарея, гіпергідроз та запаморочення — це найпоширеніші реакції.

Зазвичай при лікуванні СИЗС та ІЗСН ці реакції є легкими або помірними та зникають самі собою, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути серйозними та/або тривалими. Тому, якщо лікування дулоксетином більше не потрібно, рекомендується поступове припинення застосування через зменшення дози (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

У 12-тижневій гострій фазі трьох клінічних випробувань дулоксетину у пацієнтів з діабетичним невропатичним болем, які отримували лікування дулоксетином, спостерігалось невелике, але статистично значуще підвищення рівня глюкози в крові натще. HbA1c був стабільним як у пацієнтів, які лікувались дулоксетином, так і у тих, які застосовували плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52 тижнів, спостерігалось підвищення рівня HbA1c як у групах з дулоксетином, так і у групі рутинної терапії, але середнє підвищення було на 0,3 % більше у групі, що лікувалась дулоксетином. Також спостерігалось невелике підвищення рівня глюкози в крові натще і загального холестерину у пацієнтів, які лікувались дулоксетином, тоді як ці лабораторні показники були незначно зменшені у групі рутинної терапії.

Інтервал QT, скоригований за частотою серцевих скорочень, у пацієнтів, які лікувались дулоксетином, не відрізнявся від показника у пацієнтів, які отримували плацебо. Жодних клінічно значущих відмінностей не спостерігалось у показниках QT, PR, QRS або QTcB між пацієнтами, які отримували дулоксетин і плацебо.

У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), які перебувають на гемодіалізі, спостерігається підвищення рівня дулоксетину у плазмі крові.

Повідомляли про незначне підвищення рівня калію в крові. Нечасто спостерігалися транзиторні аномальні значення рівня калію у пацієнтів, які приймали дулоксетин, порівняно з плацебо.

Звітування про підозрювані побічні реакції

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до представництва «Адамед Фарма С.А.» за адресою: бульв. Лесі Українки, 23, офіс 2, м. Київ, 01133, тел: 38 044 374 67 55.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та

відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>".

Термін придатності. 3 роки.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток кишковорозчинних у блістері; по 1 або 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Адамед Фарма», Польща.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200 Паб'яніце, Польща.