

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дулоксента, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

Дулоксента, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дулоксетин.

Дулоксента, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые содержат пеллеты

Каждая капсула содержит 33,675 мг дулоксетина гидрохлорида, эквивалентно 30,000 мг дулоксетина.

Дулоксента, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые содержат пеллеты

Каждая капсула содержит 67,350 мг дулоксетина гидрохлорида, эквивалентно 60,000 мг дулоксетина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые.

Дулоксента, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы темно-синего цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена маркировка 30. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

Дулоксента, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус капсулы желтовато-зеленого цвета, крышечка капсулы темно-синего цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена маркировка 60. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых.

- Депрессия.
- Болевая форма периферической диабетической нейропатии.
- Генерализованное тревожное расстройство.

- Хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы (в том числе обусловленный фибромиалгией, хронический болевой синдром в нижних отделах спины и при остеоартрозе коленного сустава).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Депрессия

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг один раз в сутки, вне зависимости от времени приема пищи. В клинических исследованиях была проведена оценка безопасности применения доз от 60 мг до максимальной дозы 120 мг в сутки. Тем не менее, никаких клинических подтверждений того, что у пациентов, не отвечающих на начальную рекомендованную дозу, отмечались какие-либо улучшения при увеличении дозы, получено не было.

Ответ на терапию обычно отмечается через 2–4 недели после начала лечения.

Во избежание рецидива после достижения ответа на антидепрессивную терапию рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев. У пациентов, положительно отвечающих на терапию дулоксетином, с повторяющимися случаями депрессии в анамнезе возможно дальнейшее долгосрочное проведение терапии в дозе от 60 мг до 120 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая начальная доза у пациентов с генерализованным тревожным расстройством составляет 30 мг в сутки, вне зависимости от времени приема пищи. У пациентов с недостаточным ответом на терапию возможно увеличение дозы до 60 мг в сутки (обычная поддерживающая доза у большинства пациентов).

У пациентов с сопутствующей депрессией начальная и поддерживающая доза составляет 60 мг в сутки (см. также рекомендации выше). При проведении клинических исследований была показана эффективность доз до 120 мг в сутки, кроме того, проводилась оценка таких дозировок с точки зрения безопасности. Поэтому у пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг в сутки может быть целесообразным увеличение суточной дозы до 90 мг или 120 мг. Увеличение дозы должно проводиться на основании клинического ответа и переносимости.

Во избежание рецидива после достижения ответа на терапию рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев.

Болевая форма периферической диабетической нейропатии

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг один раз в сутки, вне зависимости от времени приема пищи. Во время клинических исследований также

проводили оценку безопасности применения доз от 60 мг в сутки до максимальной дозы 120 мг в сутки, разделенных на равные дозы. Концентрация дулоксетина в плазме крови характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Поэтому у некоторых пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг в сутки могут отмечаться улучшения при применении более высокой дозы.

Оценку ответа на терапию следует проводить после 2-х месяцев. У пациентов с недостаточным начальным ответом улучшение ответа по истечении данного периода времени маловероятно.

Следует регулярно проводить оценку терапевтического эффекта (не реже, чем один раз в 3 месяца).

Хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы (в том числе обусловленный фибромиалгией, хронический болевой синдром в нижних отделах спины и при остеоартрозе коленного сустава)

Начальное лечение: рекомендуемая доза препарата Дулоксента составляет 60 мг один раз в сутки. Терапию можно начинать с дозы 30 мг в течение одной недели, чтобы позволить пациентам адаптироваться к препарату перед повышением дозы до 60 мг один раз в сутки. Доказательства того, что более высокие дозы предоставляют дополнительное преимущество, отсутствуют даже у пациентов, которые не отвечают на терапию препаратом в дозе 60 мг в сутки. Более высокие дозы связаны с большей частотой возникновения нежелательных реакций.

Продолжение лечения: эффективность дулоксетина в лечении фибромиалгии была продемонстрирована в плацебо-контролируемых исследованиях длительностью до 3-х месяцев. Эффективность не была установлена в более длительных исследованиях, однако решение о продолжении лечения должно быть основано на индивидуальном ответе пациента.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

При клиренсе креатинина (КК) 30-80 мл/мин коррекции дозы не требуется, при КК менее 30 мл/мин применение препарата Дулоксента противопоказано.

Нарушение функции печени

Препарат Дулоксента нельзя назначать пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися печеночной недостаточностью.

Возраст

Пациентам пожилого возраста для лечения генерализованного тревожного расстройства рекомендуется начальная доза 30 мг в сутки в течение 2-х недель перед началом

применения дулоксетина в целевой дозе 60 мг в сутки. В дальнейшем возможно применение препарата в дозе свыше 60 мг в сутки для достижения хорошего результата. Систематическая оценка приема препарата в дозе свыше 120 мг в сутки не проводилась. При применении дулоксетина по другим показаниям коррекции дозы в зависимости от возраста пациента не требуется.

Рекомендуется применение препарата у пациентов в возрасте 18 лет и старше. Дулоксетин не рекомендуется применять детям в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по его безопасности и эффективности при применении у этой возрастной группы пациентов.

Отмена терапии

Следует избегать резкой отмены терапии. При прекращении лечения дозу дулоксетина следует постепенно уменьшать в течение 1-2 недель для того, чтобы снизить риск развития синдрома «отмены». Если после снижения дозы или после прекращения лечения возникают выраженные симптомы синдрома «отмены», то может быть рассмотрено продолжение приема ранее назначенной дозы. Впоследствии врач может продолжить снижение дозы, но еще более постепенно.

Способ применения

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не раздавливая.

Нельзя добавлять препарат Дулоксента в пищу или смешивать его с жидкостями, так как это может повредить кишечнорастворимую оболочку пеллет.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дулоксетину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (см. раздел 4.4.).
- Некомпенсированная закрытоугольная глаукома.
- Возраст до 18 лет.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит сахаразы-изомальтазы (препарат Дулоксента содержит сахарозу).
- Заболевания печени, сопровождающиеся печеночной недостаточностью.
- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин, эноксацин).
- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).

- Неконтролируемая артериальная гипертензия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Мания и биполярное расстройство (в том числе в анамнезе), судороги (в том числе в анамнезе), внутриглазная гипертензия или риск развития острого приступа закрытоугольной глаукомы, суицидальные мысли и попытки в анамнезе, повышенный риск развития гипонатриемии (пациенты пожилого возраста, цирроз печени, дегидратация, прием диуретиков), нарушение функции печени, почечная недостаточность (КК 30–60 мл/мин).

Обострение маниакального состояния/судороги

Дулоксетин следует с осторожностью применять у пациентов с биполярным расстройством, маниакальными эпизодами и (или) судорогами в анамнезе.

Мидриаз

При приеме дулоксетина наблюдались случаи мидриаза, поэтому следует проявлять осторожность при применении дулоксетина у пациентов с повышенным внутриглазным давлением или у лиц с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

Повышение артериального давления (АД)

В единичных случаях отмечался подъем АД в период лечения дулоксетином. Также были случаи гипертонического криза у пациентов, принимающих дулоксетин, особенно у пациентов с уже имеющейся гипертензией. Поэтому у пациентов с артериальной гипертензией и (или) иными сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано проводить измерение АД, особенно в течение первого месяца лечения. Дулоксетин следует применять с осторожностью у пациентов, состояние которых может быть осложнено вследствие увеличения ЧСС или повышения АД. Следует также с осторожностью применять дулоксетин с препаратами, которые могут нарушать его метаболизм (см. раздел 4.5.). При стойком повышении АД на фоне приема дулоксетина следует рассмотреть возможность коррекции дозы или постепенной отмены препарата (см. раздел 4.8.). Не следует применять дулоксетин у пациентов с неконтролируемой гипертензией (см. раздел 4.3.).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, находящихся на гемодиализе (КК менее 30 мл/мин), наблюдается повышение концентрации дулоксетина в плазме крови (см. раздел 4.3.).

Серотониновый синдром

Как и при применении других серотонинергических препаратов, при лечении дулоксетином может возникать серотониновый синдром, – состояние, представляющее потенциальную угрозу для жизни, в особенности при одновременном применении с другими серотонинергическими препаратами (в том числе с СИОЗС, ИОЗСН, трициклическими антидепрессантами, триптанами, бупренорфином), препаратами, нарушающими метаболизм серотонина, такими как ИМАО, или антипсихотическими препаратами либо другими антагонистами дофамина, которые могут оказывать воздействие на системы серотонинергической нейротрансмиссии (см. разделы 4.3., 4.5.).

Симптомы серотонинового синдрома включают изменения психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кома), расстройство вегетативной нервной системы (например, тахикардия, лабильность АД, гипертермия), нервно-мышечные нарушения (например, гиперрефлексия, расстройство координации) и/или симптомы со стороны ЖКТ (например, тошнота, рвота, диарея).

Если сопутствующее лечение дулоксетином и другими серотонинергическими препаратами, которые могут оказать воздействие на системы серотонинергической и/или дофаминергической нейротрансмиссии, клинически показано, то рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациента, особенно в начале лечения и при повышении дозы.

Препараты Зверобоя продырявленного

При одновременном применении дулоксетина с растительными препаратами, содержащими Зверобой продырявленный, повышается частота развития нежелательных реакций.

Суицидальное поведение

Большое депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство: во время депрессии повышается риск возникновения мыслей о суициде, нанесения себе повреждений и суицида (суицидального поведения). Данный риск сохраняется до наступления значительной ремиссии. Поскольку улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или дольше, следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов до тех пор, пока улучшение не наступит. Как показывает общий клинический опыт, риск суицида может увеличиваться на ранних этапах восстановления. Другие психические состояния, для лечения которых назначают дулоксетин, могут также быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать большому депрессивному расстройству. Поэтому при лечении пациентов с другими психическими состояниями следует соблюдать такие же меры предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Установлено, что пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или пациенты, у которых наблюдаются мысли о суициде до начала лечения, подвержены большему риску появления мыслей о суициде или суицидального поведения. Необходимо тщательно следить за состоянием таких пациентов в течение всего периода лечения. Аналитические обзоры результатов ряда исследований с применением антидепрессантов для лечения психических расстройств указывают на повышенный риск развития суицидальных мыслей и/или суицидального поведения у пациентов младше 25 лет, получающих антидепрессанты, по сравнению с пациентами той же возрастной группы, получающими плацебо.

Случаи появления мыслей о суициде и суицидального поведения отмечались в ходе терапии дулоксетином или вскоре после отмены терапии (см. раздел 4.8.).

На ранних этапах лечения, а также после изменения дозы необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, в особенности тех, которые относятся к группе высокого риска. Пациентов (и лиц, осуществляющих уход за пациентами) следует предупредить о необходимости вести наблюдение за состоянием на предмет любого клинического ухудшения, появления суицидального поведения или мыслей о суициде и неожиданных изменений поведения, а также о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при появлении таких симптомов.

Болевая форма периферической диабетической нейропатии: как и при применении других лекарственных средств с похожим фармакологическим действием (антидепрессанты), в ходе терапии дулоксетином или вскоре после отмены терапии отмечались отдельные случаи появления суицидальных мыслей и суицидального поведения (информацию о факторах риска появления суицидального поведения при депрессии см. выше). Врачи должны убедить пациентов сообщать обо всех тревожных мыслях или чувствах в любое время.

Применение у детей и подростков младше 18 лет

Дулоксетин не должен применяться для лечения детей и подростков младше 18 лет. Суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли), и враждебность (главным образом агрессия, оппозиционное поведение, гнев) в ходе клинических исследований чаще наблюдались у детей и подростков, принимавших антидепрессанты по сравнению с группой плацебо. Долгосрочные данные, касающиеся влияния на рост, созревание, когнитивное и поведенческое развитие отсутствуют (см. раздел 4.3.).

Сексуальная дисфункция

СИОЗС/ИОЗСН могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8.). Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись и после прекращения приема СИОЗС/ИОЗСН.

Повышенный риск кровотечений

СИОЗС и ИОЗСН, в том числе дулоксетин, могут увеличивать риск развития нарушений, связанных с кровотечением, таких как экхимозы, пурпура и кровотечения в ЖКТ. Дулоксетин может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. раздел 4.6.). Поэтому дулоксетин следует с осторожностью применять у пациентов, принимающих антикоагулянты и (или) лекарственные препараты, влияющие на функции тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные препараты или ацетилсалициловая кислота), и у пациентов с установленной склонностью к кровотечениям.

Гипонатриемия

Очень редко сообщалось о случаях гипонатриемии (в некоторых случаях содержание натрия в сыворотке крови было ниже, чем 110 ммоль/л). Гипонатриемия может быть связана с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). Большинство из этих случаев отмечались у пациентов пожилого возраста, особенно в сочетании с изменением водного баланса в недавнем анамнезе или при наличии условий, предрасполагающих к изменению баланса жидкости.

Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с повышенным риском развития гипонатриемии, например, пациентов пожилого возраста, пациентов с циррозом, обезвоживание или пациентов, принимающих диуретики.

Отмена лечения

При прекращении лечения, особенно в случае резкой отмены препарата, часто возникают симптомы синдрома «отмены». В клинических исследованиях нежелательные реакции, наблюдаемые при резкой отмене препарата, возникали приблизительно у 45 % пациентов, получавших дулоксетин, и у 23 % пациентов, получавших плацебо. Риск развития синдрома «отмены», наблюдаемого при прекращении приема СИОЗС и ИОЗСН, может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность приема и дозу препарата, а также от скорости снижения дозы. Наиболее распространенные реакции перечислены в разделе 4.8. Как правило, реакции, связанные с отменой препарата, проявляются в легкой либо умеренной степени, однако у некоторых пациентов могут протекать тяжело. Симптомы синдрома «отмены» обычно возникают в течение первых нескольких дней после отмены лечения и проходят самостоятельно в течение 2-х недель, хотя у некоторых лиц могут сохраняться дольше (2–3 месяца или

более). В очень редких случаях симптомы синдрома «отмены» развивались у пациентов, случайно пропустивших дозу. При прекращении лечения рекомендуется постепенно снижать дозу дулоксетина на протяжении не менее 2-х недель, в соответствии с потребностями пациентов (см. раздел 4.2.).

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении дулоксетина в дозе 120 мг у пациентов пожилого возраста с большим депрессивным расстройством и генерализованным тревожным расстройством ограничены. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов пожилого возраста дулоксетином в максимальных дозах (см. разделы 4.2., 5.2.).

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение дулоксетина было ассоциировано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или расстраивающим возбужденным состоянием и потребностью в движении, часто сопровождающейся неспособностью спокойно сидеть или стоять. Ее возникновение наиболее вероятно в течение первых нескольких недель лечения. Пациентам, у которых развиваются такие симптомы, повышение дозы может нанести вред.

Лекарственные препараты, содержащие дулоксетин

Следует избегать одновременного применения препаратов, содержащих дулоксетин.

Гепатит/повышение активности ферментов печени в плазме крови

При применении дулоксетина отмечались случаи поражения печени (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы), гепатита и желтухи (см. раздел 4.8.). Большинство из них возникали в течение первых месяцев лечения. Повреждение печени носило, главным образом, гепатоцеллюлярный характер. Дулоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, получающим другие лекарственные средства, которые могут повлиять на состояние печени.

Вспомогательные вещества

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

ИМАО

Из-за риска развития серотонинового синдрома дулоксетин не следует применять в комбинации с ИМАО и в течение, как минимум, 14 дней после прекращения лечения

ИМАО. Основываясь на продолжительности $T_{1/2}$ дулоксетина, следует сделать перерыв, как минимум, на 5 дней после окончания приема дулоксетина перед приемом ИМАО.

Не следует одновременно применять дулоксетин и селективные ИМАО обратимого действия, такие как моклобемид. Пациентам, принимающим дулоксетин, не следует назначать антибиотик линезолид, т. к. он является неселективным ИМАО обратного действия.

Ингибиторы изофермента CYP1A2

В связи с тем, что изофермент CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременный прием дулоксетина с потенциальными ингибиторами изофермента CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина. Мощный ингибитор изофермента CYP1A2 флувоксамин (100 мг один раз в день) снижал средний плазменный клиренс дулоксетина примерно на 77 % и увеличивал значение AUC_{0-t} в 6 раз. Таким образом, не следует применять дулоксетин одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, флувоксамин). Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, некоторые хинолоновые антибиотики) и рассматривать возможность применения меньших доз дулоксетина.

Препараты, влияющие на ЦНС

Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина одновременно с другими препаратами и средствами, влияющими на ЦНС, особенно с теми, которые имеют схожий механизм действия, включая этанол и седативные средства (бензодиазепины, морфиномиметики, антипсихотики, фенobarбитал, седативные антигистаминные препараты). Одновременное применение с другими препаратами, обладающими серотонинергическим действием (например, ИОЗСН, СИОЗС, триптаны и трамадол), может приводить к развитию серотонинового синдрома.

Серотониновый синдром

В редких случаях при одновременном применении СИОЗС (например, пароксетин, флуоксетин) и ИОЗСН с серотонинергическими препаратами наблюдался серотониновый синдром. Необходимо соблюдать осторожность при применении дулоксетина одновременно с серотонинергическими антидепрессантами, такими как: СИОЗС, ИОЗСН, трициклические антидепрессанты (кломипрамин или амитриптилин), ИМАО (например, моклобемид и линезолид), препараты Зверобоя продырявленного, венлафаксин, триптаны, бупренорфин, трамадол, петидин и триптофан.

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP1A2

Одновременное применение дулоксетина (60 мг два раза в сутки) не оказывало значительного влияния на фармакокинетику теофиллина, метаболизирующегося изоферментом CYP1A2.

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2D6

Дулоксетин является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6. При приеме дулоксетина в дозе 60 мг два раза в сутки одновременно с однократным приемом дезипрамина, субстрата изофермента CYP2D6, значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) дезипрамина повышались в 3 раза. Одновременный прием дулоксетина (40 мг два раза в сутки) повышал значения AUC толтеролина (2 мг два раза в сутки) на 71 %, но не оказывал влияния на фармакокинетику его активного 5-гидроксиметаболита, поэтому не требовал коррекции дозы. Таким образом, следует проявлять осторожность при применении дулоксетина с препаратами, которые в основном метаболизируются с помощью изофермента CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты, такие как нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особенно если они имеют узкий терапевтический индекс (например, флекаинид, пропафенон и метопролол).

Ингибиторы изофермента CYP2D6

Так как изофермент CYP2D6 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременное применение дулоксетина с потенциальными ингибиторами изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентрации дулоксетина. Пароксетин (20 мг один раз в сутки) снижал средний клиренс дулоксетина примерно на 37 %. При применении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, СИОЗС) следует соблюдать осторожность.

Контрацептивы для приема внутрь и другие стероидные препараты

Результаты исследований, проведенных в условиях *in vitro*, свидетельствуют о том, что дулоксетин не индуцирует каталитическую активность изофермента CYP3A. Специфические исследования лекарственных взаимодействий в условиях *in vivo* не проводились.

Антикоагулянты и антитромботические препараты

В связи с потенциально повышенным риском кровотечений, связанных с фармакодинамическим взаимодействием, необходимо проявлять осторожность при одновременном применении дулоксетина и антикоагулянтов или антитромботических препаратов. Кроме того, при одновременном применении дулоксетина и варфарина повышалось значение международного нормализованного отношения (МНО). Тем не менее, одновременное применение дулоксетина и варфарина в стабильных условиях у

здоровых добровольцев в рамках клинического исследования фармакологии не выявило клинически значимого изменения показателя МНО от среднего или изменения фармакокинетики право- или левовращающего изомера варфарина.

Антациды и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

Одновременное применение дулоксетина и алюминий-, магнийсодержащих антацидов или дулоксетина и фамотидина не оказывало значительного влияния на степень абсорбции дулоксетина при применении дозы в 40 мг.

Индукторы изофермента CYP1A2

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что по сравнению с некурящими пациентами у курящих пациентов концентрация дулоксетина в плазме крови почти на 50 % ниже.

Препараты, в высокой степени связывающиеся с белками плазмы крови

Дулоксетин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (> 90 %). Поэтому применение дулоксетина у пациента, который принимает другой препарат, в высокой степени связывающийся с белками плазмы крови, может привести к повышению концентрации свободных фракций обоих препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Из-за недостаточного опыта применения дулоксетина во время беременности препарат Дулоксента следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери значительно превышает потенциальный риск для плода. Пациенты должны быть предупреждены, что в случае наступления или планирования беременности в период лечения дулоксетином, им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу.

В США и Европе были проведены два наблюдательных исследования с участием 2500 человек и 1500 человек соответственно, результаты которых показали, что при приеме дулоксетина женщинами в первом триместре беременности риск возникновения серьезных врожденных пороков развития у плода не повышается. При этом в отношении специфических пороков развития, таких как пороки сердца, определенных результатов получено не было.

В европейском исследовании применение дулоксетина у беременных женщин на поздних сроках беременности (после 20 недели гестации) было связано с повышением риска преждевременных родов (риск повышался не более, чем в 2 раза, что соответствует примерно 6 дополнительным случаям развития преждевременных родов на 100 женщин, получавших дулоксетин на поздних сроках беременности). Большинство случаев

преждевременных родов были на 35 и 36 неделях беременности. В исследовании, проведенном в США, подобная закономерность не наблюдалась.

Данные исследования, проведенного в США, свидетельствуют о повышенном риске послеродового кровотечения (менее чем в 2 раза) у женщин после применения дулоксетина за месяц до родов по сравнению с женщинами, не принимавшими дулоксетин за месяц до предполагаемых родов.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение СИОЗС во время беременности, в особенности на поздних сроках, может увеличивать риск персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Несмотря на отсутствие исследований по изучению взаимосвязи ПЛГН и применения СИОЗС, потенциальный риск не может быть исключен, учитывая механизм действия дулоксетина (ингибирование обратного захвата серотонина).

Как и при применении других серотонинергических препаратов, синдром «отмены» может наблюдаться у новорожденных в случае применения дулоксетина матерью на позднем сроке беременности.

Синдром «отмены» включает следующие симптомы: снижение АД, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, трудности кормления, респираторный дистресс-синдром, судороги. Большинство симптомов наблюдалось во время родов или в первые несколько дней после родов.

Лактация

Ввиду того, что дулоксетин проникает в грудное молоко (концентрация у плода из расчета мг/кг массы тела составляет приблизительно 0,14 % от концентрации у матери), не рекомендуется кормление грудью во время терапии препаратом Дулоксента.

Фертильность

В исследованиях на животных дулоксетин не оказывал влияния на фертильность самцов, а эффекты у самок отмечались только при введении доз, которые оказывали токсическое воздействие на материнский организм.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На фоне приема дулоксетина могут наблюдаться седация, сонливость и другие побочные эффекты. В связи с этим пациентам, принимающим препарат Дулоксента, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами у пациентов, принимающих дулоксетин, были тошнота, головная боль, сухость слизистой оболочки полости рта, сонливость и головокружение. Тем не менее, большинство этих побочных эффектов были легкими и умеренными, возникали в начале терапии, и в дальнейшем их выраженность уменьшалась.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 представлены побочные действия и отклонения в лабораторных показателях, отмеченные в клинических исследованиях и/или в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 1.

Очень часто (≥ 10 %)	Часто (от < 10 % до ≥ 1 %)	Нечасто (от < 1 % до ≥ 0,1 %)	Редко (от < 0,1 % до ≥ 0,01 %)	Очень редко (< 0,01 %)
Инфекции и инвазии				
-	-	Ларингит	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы				
-	-	-	Анафилактическая реакция Гиперчувствительность	-
Эндокринные нарушения				
-	-	-	Гипотиреоз	-
Нарушения метаболизма и питания				
-	Снижение аппетита	Гипергликемия (особенно часто отмечается у пациентов с сахарным диабетом)	Обезвоживание Гипонатриемия СНС АДГ ⁶	-
Психические нарушения				
-	Бессонница Ажитация Снижение либидо Тревога	Суицидальные мысли ^{5,7} Нарушение сна Бруксизм Дезориентация	Суицидальное поведение ^{5,7} Мания Галлюцинации	-

	Нарушение оргазма Необычные сновидения	Апатия	Агрессия и ярость ⁴	
Нарушения со стороны нервной системы				
Головная боль Сонливость	Головокружение Летаргия Тремор Парестезия	Миоклонические судороги и акатизия ⁷ Нервозность Нарушение внимания Дисгевзия Дискинезия Синдром беспокойных ног Снижение качества сна	Серотониновый синдром ⁶ Судороги ¹ Психомоторное возбуждение ⁶ Экстрапирамидные расстройства ⁶	-
Нарушения со стороны органа зрения				
-	Нечеткость зрения	Мидриаз Ухудшение зрения	Глаукома	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта				
-	Шум в ушах ¹	Вертиго Боль в ушах	-	-
Нарушения со стороны сердца				
-	Ощущение сердцебиения	Тахикардия Наджелудочковая аритмия, в основном фибрилляция предсердий	-	-
Нарушения со стороны сосудов				
-	Повышение АД ³ Гиперемия (включая «приливы» крови к коже лица)	Обморок ² Гипертензия ^{3,7} Ортостатическая гипотензия ² Похолодание конечностей	Гипертонический криз ^{3,6}	-

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
-	Зевота	Чувство стеснения в горле Носовое кровотечение	Интерстициальная болезнь легких ¹⁰ Эозинофильная пневмония ⁶	-
Желудочно-кишечные нарушения				
Тошнота Сухость слизистой оболочки полости рта	Запор Диарея Боль в животе Рвота Диспепсия Метеоризм	Желудочно- кишечные кровотечения ⁷ Гастроэнтерит Отрыжка Гастрит Дисфагия	Стоматит Запах изо рта Гематоксезия Микроскопический колит ⁹	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
-		Гепатит ³ Повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы [АЛТ], аспартатаминотрансферазы [АСТ]) в плазме крови Острое поражение печени	Печеночная недостаточность ⁶ Желтуха ⁶	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
-	Повышенное потоотделение Кожная сыпь	Ночное потоотделение Крапивница Контактный дерматит Холодный пот Реакция фотосенсибилизации	Синдром Стивенса- Джонсона ⁶ Ангioneвротический отек ⁶	Кожный васкулит

		Повышенная склонность к образованию синяков		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
-	Скелетно- мышечная боль Мышечный спазм	Мышечное напряжение Мышечные судороги	Тризм (спазм жевательных мышц)	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
-	Дизурия (расстройство мочеиспускания) Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Задержка мочи Затрудненное начало мочеиспускания Никтурия Полиурия Снижение потока мочи	Аномальный запах мочи	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				
-	Эректильная дисфункция Нарушение семяизвержения Задержка семяизвержения	Гинекологические кровотечения Нарушение менструального цикла Сексуальная дисфункция Боль в яичках	Симптомы менопаузы Галакторея Гиперпролактинемия Послеродовое кровотечение ⁶	-
Общие нарушения и реакции в месте введения				
-	Падения ⁸ Утомляемость	Боль в груди ⁷ Аномальные ощущения Ощущение холода Жажда Озноб Недомогание Ощущение жара	-	-

		Нарушение походки		
Лабораторные и инструментальные данные				
-	Снижение массы тела	Увеличение массы тела Повышение активности креатинфосфокин азы (КФК) в плазме крови Повышение содержания калия в плазме крови	Повышение концентрации холестерина в плазме крови	-

¹ Случаи судорог и шума в ушах также отмечались и после отмены терапии.

² Случаи ортостатической гипотензии и обморока отмечались чаще в начале терапии.

³ См. раздел 4.4.

⁴ Случаи агрессии и ярости отмечались особенно в начале лечения дулоксетином или после завершения терапии.

⁵ Случаи суицидальных мыслей или суицидального поведения отмечались во время терапии дулоксетином или сразу после завершения терапии.

⁶ Оценочная частота нежелательных реакций, сообщения о которых были получены в период пострегистрационного наблюдения, данные реакции не наблюдались во время проведения плацебо-контролируемых клинических исследований.

⁷ Статистически значимые отличия от плацебо отсутствуют.

⁸ Падения чаще отмечались у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).

⁹ Оценочная частота на основании данных всех клинических исследований.

¹⁰ Оценочная частота на основании данных плацебо-контролируемых клинических исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

Отмена приема дулоксетина (особенно резкая) чаще всего приводит к возникновению синдрома «отмены», включающего следующие симптомы: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию или ощущение удара электрическим током, особенно в области головы), нарушения сна (включая бессонницу и необычные (яркие) сновидения), слабость, сонливость, ажитацию или тревогу, тошноту и (или) рвоту, тремор, головную боль, миалгию, раздражительность, диарею, гипергидроз и вертиго.

Обычно при приеме СИОЗС и ИОЗСН эти явления имеют слабую или умеренную степень выраженности и ограниченный характер. Тем не менее, у некоторых пациентов эти явления могут быть более тяжелыми и (или) длительными. Поэтому при отсутствии необходимости в дальнейшей терапии дулоксетином рекомендуется проводить постепенное снижение дозы (см. разделы 4.2., 4.4.).

При кратковременном приеме дулоксетина (до 12 недель) у пациентов с болевой формой периферической диабетической нейропатии наблюдалось незначительное увеличение концентрации глюкозы в крови натощак на фоне сохранения стабильной концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c), как у принимавших дулоксетин, так и в группе плацебо. При длительной терапии дулоксетином (до 52-х недель) было отмечено некоторое увеличение концентрации HbA1c, которое на 0,3 % превосходило увеличение соответствующего показателя у пациентов, получавших другое лечение. В отношении концентраций глюкозы натощак и общего холестерина в плазме крови у пациентов, принимавших дулоксетин, наблюдалось небольшое увеличение этих показателей по сравнению с небольшим снижением, отмеченным в контрольной группе пациентов.

Корригированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT (QTcB) у пациентов, принимавших дулоксетин, не отличалась от данного показателя в группе плацебо.

Клинически значимых различий между показателями интервалов QT, PR, QRS или QTcB в группе пациентов, принимавших дулоксетин, и в группе плацебо не выявлено.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Известно о случаях передозировки в клинических исследованиях с одномоментным приемом внутрь до 5400 мг дулоксетина как одного, так и в сочетании с другими препаратами. Было зафиксировано несколько летальных исходов, по большей части при передозировке несколькими препаратами одновременно. Однако в одном случае была зафиксирована передозировка дулоксетином (без комбинации с другими препаратами) в дозе около 1000 мг.

Передозировка дулоксетина (изолированная или комбинированная) может сопровождаться следующими симптомами: сонливость, кома, клонические судороги, серотониновый синдром, рвота и тахикардия.

Лечение

Специфический антидот неизвестен, однако в случае развития серотонинового синдрома возможно коррекционное лечение ципрогептадином и применение методов нормализации температуры тела. Следует обеспечить достаточный приток свежего воздуха. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и следить за основными показателями жизнедеятельности, наряду с проведением симптоматического и поддерживающего лечения. Промывание желудка может быть показано в том случае, если прошло мало времени с момента приема препарата внутрь, либо в рамках симптоматического лечения. В целях ограничения всасывания может быть применен активированный уголь. Дулоксетин характеризуется большим объемом распределения, в связи с чем эффективность форсированного диуреза, гемоперфузии, обменной перфузии представляется сомнительной.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант

Код АТХ: N06AX21

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Дулоксетин является антидепрессантом, ИОЗСН и слабо подавляет захват дофамина, не обладая значимым сродством к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. Механизм действия дулоксетина при лечении депрессии заключается в подавлении обратного захвата серотонина и норадреналина, в результате чего повышается серотонинергическая и норадренергическая нейротрансмиссия в ЦНС.

Дулоксетин обладает центральным механизмом подавления болевого синдрома, что в первую очередь проявляется повышением порога болевой чувствительности при болевом синдроме нейропатической этиологии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика дулоксетина демонстрирует высокую межиндивидуальную вариабельность (50–60 %) и может меняться в зависимости от пола, возраста, курит пациент или нет, а также от активности изофермента CYP2D6.

Абсорбция

Дулоксетин хорошо всасывается при приеме внутрь. Всасывание начинается через 2 часа после приема препарата. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) дулоксетина достигается спустя 6 часов после приема. Абсолютная биодоступность при пероральном введении варьируется от 32 до 80 % (в среднем – 50 %).

Прием пищи не влияет на $C_{\max}$ дулоксетина, но увеличивает время достижения $C_{\max}$ с 6 до 10 часов, что незначительно уменьшает степень всасывания (приблизительно на 11 %).

Распределение

Кажущийся объем распределения составляет около 1640 л. Дулоксетин хорошо связывается с белками плазмы крови (> 90 %), в основном с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином, однако нарушения со стороны печени или почек не оказывают влияния на степень связывания с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Дулоксетин активно метаболизируется; его метаболиты в основном выводятся почками. Как изофермент CYP2D6, так и изофермент CYP1A2 катализируют образование двух основных метаболитов (4-гидроксидулоксетина глюкуронид, 5-гидрокси,6-метоксидулоксетина сульфат). Циркулирующие метаболиты не обладают фармакологической активностью. Фармакокинетика дулоксетина у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 не изучалась, однако ограниченные данные дают основание предполагать, что концентрация дулоксетина у таких пациентов выше.

Элиминация

Длительность $T_{1/2}$ дулоксетина составляет 12 часов варьируется от 8 до 17 часов (в среднем – 12 часов). Средний плазменный клиренс дулоксетина варьируется от 33 до 261 л/ч (в среднем составляет 101 л/час).

Особые группы пациентов

Пол

Несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики дулоксетина у мужчин и женщин (средний клиренс дулоксетина ниже у женщин), эти различия не столь велики, чтобы возникала необходимость в коррекции дозы в зависимости от пола.

Возраст

Несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики дулоксетина у пациентов среднего и пожилого возраста (у пациентов пожилого возраста AUC выше и длительность $T_{1/2}$ препарата больше на 25 %), этих различий недостаточно для изменения дозы в зависимости только от возраста пациента. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении дулоксетина пациентами пожилого возраста.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (терминальная стадия хронической почечной недостаточности), находящихся на гемодиализе, значения C_{max} и AUC дулоксетина увеличивались в 2 раза. В связи с этим следует рассмотреть целесообразность уменьшения дозы дулоксетина у пациентов с клинически выраженным нарушением функции почек. Ограничены данные по фармакокинетике дулоксетина у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Нарушение функции печени

Нарушение функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) влияют на фармакокинетику дулоксетина. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести плазменный клиренс был на 79 % ниже, $T_{1/2}$ в 2,3 раза дольше, и значения AUC в 3,7 раз выше. Фармакокинетика дулоксетина не изучалась у пациентов с нарушением печени легкой и тяжелой степени тяжести.

Лактация

Влияние дулоксетина изучалось у 6 женщин в периоде лактации, у которых прошло не менее 12 недель с момента родов. Дулоксетин выделяется в грудное молоко, где его равновесная концентрация составляет около 1/4 от концентрации в плазме крови. При приеме дулоксетина в дозе 40 мг два раза в день его количество в грудном молоке составляет около 7 мкг/мл. Лактация не оказывает влияния на фармакокинетику дулоксетина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахарная крупка

Гипромеллоза 6сР

Сахароза

Гипромеллозы фталат НР-50

Тальк

Триэтилцитрат

Твердые желатиновые капсулы № 3/№ 1

Корпус: титана диоксид (E171), индигокармин (E132) (для капсул 60 мг), краситель железа оксид желтый (E172) (для капсул 60 мг), желатин

Крышечка: индигокармин (E132), титана диоксид (E171), желатин

Состав чернил: шеллак (E904), этанол (E1510)*, изопропанол*, бутанол*, пропиленгликоль (E1520)*, аммиак водный (E527)*, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид (E525)***, вода очищенная*

* Отсутствует в готовых желатиновых капсулах, так как испаряется после стадии нанесения маркировки и сушки.

*** Остается в следовых количествах в виде калиевой соли в оставшихся на капсуле чернилах.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 капсул в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПЭ + ДЕС и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 4 или 12 блистеров (блистер по 7 капсул) или по 1, 2, 3 или 9 блистеров (блистер по 10 капсул) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000186)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 2 апреля 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дулоксента доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.