

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.06.2022 № 1053
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16095/01/01
UA/16095/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.08.2023 № 1514

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Дулоксента®
(Duloxenta®)

Склад:

діюча речовина: дулоксетину гідрохлорид;

1 капсула кишковорозчинна тверда містить 30 мг або 60 мг дулоксетину у вигляді дулоксетину гідрохлориду;

допоміжні речовини: цукор сферичний (сахароза, крохмаль кукурудзяний), гіпромелоза, сахароза, гіпромелози фталат, тальк, триетилцитрат;

оболонка капсули для дозування 30 мг: титану діоксид (Е 171), індигодин (Е 132), желатин, фарба друкарська (шелак, заліза оксид чорний (Е 172));

оболонка капсули для дозування 60 мг: титану діоксид (Е 171), індигодин (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172), желатин, фарба друкарська (шелак, заліза оксид чорний (Е 172)).

Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

дозування 30 мг: від білого до майже білого кольору пелети у твердій желатиновій капсулі розміром № 3 з корпусом білого кольору і кришечкою темно-синього кольору; на корпусі надруковано 30 чорним кольором;

дозування 60 мг: від білого до майже білого кольору пелети у твердій желатиновій капсулі розміром № 1 з корпусом жовтувато-зеленого кольору і кришечкою темно-синього кольору; на корпусі надруковано 60 чорним кольором.

Фармакотерапевтична група. Психоаналептики. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну (5-ТН) і норадреналіну (НА). Він слабо пригнічує зворотне захоплення дофаміну, без значної спорідненості до гістамінергічних і дофамінергічних, холінергічних і адренергічних рецепторів. Дулоксетин залежно від дози підвищує позаклітинні рівні серотоніну та норадреналіну в різних ділянках мозку тварин.

Дулоксетин нормалізував больові пороги в кількох доклінічних моделях нейропатичного та запального болю та ослабив больову поведінку в моделі постійного болю. Вважається, що гальмівна дія дулоксетину на біль є результатом потенціювання низхідних гальмівних шляхів

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

[Підпис]

болю в центральній нервовій системі.

Фармакокінетика.

Дулоксетин призначають у вигляді окремого енантіомеру. Дулоксетин інтенсивно метаболізується окисними ферментами (CYP1A2 та поліморфним CYP2D6), з подальшою кон'югацією. Фармакокінетика дулоксетину демонструє велику мінливість між суб'єктами (загалом 50-60 %), частково через стать, вік, куріння та статус метаболізму CYP2D6.

Абсорбція

При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому препарату. Абсолютна біодоступність дулоксетину при пероральному прийомі коливалася від 32 % до 80 % (у середньому 50 %). Прийом їжі затримує час абсорбції, час досягнення максимальної концентрації збільшується з 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно на 11 %). Ці зміни не мають клінічного значення.

Розподіл

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

Біотрансформація

Дулоксетин інтенсивно метаболізується, і метаболіти виводяться переважно із сечею. Обидва цитохроми P450-2D6 і 1A2 каталізують утворення двох основних метаболітів глюкуронідного кон'югату 4-гідроксидулоксетину і сульфатного кон'югату 5-гідрокси-6-метоксидулоксетину. На основі досліджень *in vitro* циркулюючі метаболіти дулоксетину вважаються фармакологічно неактивними. Фармакокінетику дулоксетину у пацієнтів, які погано метаболізують CYP2D6, спеціально не досліджували. Обмежені дані свідчать про те, що рівні дулоксетину у плазмі крові у цих пацієнтів вищі.

Виведення

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

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 видимий плазмовий кліренс дулоксетину коливається від 33 до 261 л/год (у середньому 101 л/год).

Особливі групи населення

Стать: фармакокінетичні відмінності були виявлені між чоловіками і жінками (видимий кліренс з плазми крові приблизно на 50 % нижчий у жінок). На основі збігу діапазону кліренсу, фармакокінетичні відмінності на основі статі не виправдовують рекомендації щодо застосування нижчої дози для пацієнтів жіночої статі.

Вік: фармакокінетичні відмінності були виявлені між молодими жінками і жінками літнього віку (≥ 65 років) (AUC збільшується приблизно на 25 %, а період напіввиведення приблизно на 25 % довший у пацієнтів літнього віку), хоча величина цих змін недостатня для виправдання коригування дози. Як загальна рекомендація, слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів літнього віку (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалася подвійне збільшення концентрації дулоксетину та експозиції (AUC) порівняно зі здоровими суб'єктами. Фармакокінетичні дані щодо дулоксетину обмежені у пацієнтів із легкою або помірною нирковою недостатністю.

Печінкова недостатність. Помірне захворювання печінки (клас B за класифікацією Чайлда-П'ю) вплинуло на фармакокінетику дулоксетину. Порівняно зі здоровими добровольцями видимий плазмовий кліренс дулоксетину був на 79 % нижчим, видимий кінцевий період напіввиведення був у 2,3 раза довшим, а AUC – у 3,7 раза вищим у пацієнтів із захворюванням печінки середнього ступеня тяжкості. Фармакокінетика дулоксетину та його метаболітів не досліджувалася у пацієнтів із легкою або тяжкою печінковою недостатністю.

Матері, які годують груддю. Дію дулоксетину вивчали у 6 годуючих жінок, в яких пройшло принаймні 12 тижнів після пологів. Дулоксетин виявляється в грудному молоці, а його рівноважна концентрація в грудному молоці становить 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.

Педіатрична популяція. Фармакокінетику дулоксетину у дітей віком від 7 до 17 років із великим депресивним розладом, після перорального прийому 20–120 мг один раз на добу, характеризували за допомогою аналізу популяційного моделювання на основі даних 3 досліджень. Модельно-передбачувані концентрації дулоксетину у плазмі крові у педіатричних пацієнтів переважно були у межах діапазону концентрацій, що спостерігався у дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Дулоксента® показаний дорослим.

Додаткову інформацію див. розділі «Фармакологічні властивості».

Протипоказання.

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

Дулоксетин не можна призначати разом із неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дулоксетин не слід призначати пацієнтам із захворюваннями печінки, це може спричинити печінкову недостатність (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дулоксетин не слід призначати у комбінації з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2) через підвищення концентрації дулоксетину у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дулоксетин не можна призначати хворим із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Особливості застосування»).

Дулоксетин не можна призначати хворим із нестабільною гіпертензією, оскільки це може спровокувати гіпертонічний криз (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори МАО. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) або протягом принаймні 14 днів після припинення лікування інгібіторами МАО через ризик розвитку серотонінового синдрому. Виходячи з періоду напіввиведення дулоксетину, після припинення прийому Дулоксенти® перед початком застосування інгібіторів МАО необхідно пройти щонайменше 5 днів (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі оборотних селективних інгібіторів МАО, наприклад моклобеміду, ризик виникнення серотонінового синдрому менший, проте застосування такої комбінації не рекомендується. Антибіотик лінезолід – це зворотний неселективний інгібітор МАО, його не слід призначати пацієнтам, які отримують лікарський засіб Дулоксента® (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори CYP1A2. Оскільки CYP1A2 бере участь у метаболізмі дулоксетину, сумісне 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

інгібіторами CYP1A2, зокрема з флувоксаміном.

Лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему.

Ризик застосування дулоксетину в комбінації з іншими лікарськими засобами, що діють на центральну нервову систему, систематично не оцінювався, за винятком випадків, описаних у цьому розділі. Тому слід бути обережними при застосуванні Дулоксента® у комбінації з іншими лікарськими засобами або речовинами, що діють на ЦНС, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфіноміметики, нейролептики, фенobarбітал, седативні антигістамінні засоби).

Серотоніновий синдром. Рідко повідомляли про серотоніновий синдром у пацієнтів, які застосовували селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (C133CH) разом із серотонінергічними агентами. Потрібно з обережністю призначати Дулоксетин у комбінації із серотонінергічними та трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, інгібіторами MAO, такими як моклобемід або лінезолід, препаратами трави звіробою (*Hypericum perforatum*) або триптанами, бупренорфіном, трамадолом, пептидином, триптофаном.

Вплив дулоксетину на інші лікарські засоби

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP1A2: на фармакокінетику теофіліну, субстрату CYP1A2, суттєво не вплинуло одночасне застосування з дулоксетином (60 мг двічі на добу).

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. Одночасне застосування 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 коригувань дозування не рекомендується. З обережністю рекомендується застосовувати препарат Дулоксетин разом із лікарськими засобами, які переважно метаболізуються CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти [TCAs], такі як нортриптилін, амітриптилін та іміпрамін), особливо якщо вони мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, флекаїлід, пропafenон і метопролол).

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

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин з обережністю слід призначати разом з 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 з 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 дулоксетину з фамотидином, не впливало на швидкість або ступінь поглинання дулоксетину після введення пероральної дози 40 мг

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

Особливості застосування.

Епілептичні напади та манії. Як і у разі застосування інших препаратів, що діють на центральну нервову систему, пацієнтам з епілептичними нападами, манією або біполярними розладами в анамнезі дулоксетин необхідно призначати за умови вжиття запобіжних заходів.

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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

4


Артеріальний тиск та серцебиття. У деяких пацієнтів прийом дулоксетину призводить до підвищення артеріального тиску та клінічно значущої артеріальної гіпертензії. Це може бути пов'язано з норадренергічним ефектом дулоксетину. Повідомляли про випадки гіпертонічного кризу при застосуванні дулоксетину, особливо у пацієнтів з уже наявною гіпертонічною хворобою. Тому пацієнтам з відомою артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується моніторинг артеріального тиску, особливо протягом першого місяця лікування. Дулоксетин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, чий стан може бути поставлений під загрозу через збільшення пульсу або підвищення артеріального тиску. Також слід з обережністю застосовувати дулоксетин із лікарськими засобами, які можуть погіршити його метаболізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, у яких спостерігається стійке підвищення артеріального тиску під час прийому дулоксетину, слід розглянути можливість зменшення дози або поступове припинення прийому (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам із неконтрольованою гіпертензією дулоксетин не слід розпочинати (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». Інформацію про пацієнтів з легкою або середньою дисфункцією нирок див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Синдром серотоніну. Як і у випадку з іншими серотонінергічними агентами, при лікуванні дулоксетином серотоніновий синдром може стати потенційно небезпечним для життя, особливо при одночасному застосуванні інших серотонінергічних засобів (включаючи СИЗЗС, СИЗЗСН, трициклічні антидепресанти або триптани), агенти, які погіршують метаболізм серотоніну, такі як інгібітори MAO, або з антипсихотичними засобами або іншими антагоністами допаміну, або бупренорфіном, які можуть впливати на серотонінергічні системи нейромедіаторів (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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.

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

Препарати, що містять траву звіробою. Побічні реакції можуть бути більш поширеними при одночасному застосуванні препарату Дулоксента® та рослинних 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 з 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 розлади, при яких слід призначати препарат Дулоксента®, також можуть бути асоційовані з підвищеним ризиком суїцидальних явищ. Окрім того, ці психічні стани можуть бути коморбідні, якщо вони супроводжують великий депресивний розлад. Таким чином, необхідно вживати 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

поведінки більший, тому необхідний більш ретельний контроль під час лікування.

Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів при психічних розладах показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Повідомляли про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Протягом терапії, особливо на ранніх етапах та при зміні дозування, необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, насамперед за тими, які знаходяться у групі ризику, а також здійснювати відповідну зміну дозування. Пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні бути проінформовані про необхідність контролювати будь-яке клінічне погіршення, суїцидальну поведінку або думки та незвичні зміни у поведінці та негайно звернутися до лікаря при їх виникненні.

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

Застосування дітям та підліткам до 18 років.

Дулоксента® не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків віком до 18 років. Поведінка, пов'язана з самогубством (спроби суїциду та суїцидальні думки), та ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) частіше спостерігалися у клінічних дослідженнях серед дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Якщо на підставі клінічної потреби рішення про лікування все ж прийнято, пацієнта слід ретельно спостерігати на предмет появи суїцидальних симптомів (див. розділ «Фармакодинаміка»). Крім того, відсутні довгострокові дані щодо безпеки для дітей та підлітків щодо росту, дозрівання та когнітивного та поведінкового розвитку (див. розділ «Побічні реакції»).

Геморагії. Повідомляли про кілька випадків геморагій, зокрема крововиливів, пурпури, шлунково-кишкової кровотечі з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) і селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (CІЗЗСН), 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 повідомляли про випадки гіпонатріємії, включаючи випадки, коли рівень натрію в сироватці крові нижче 110 ммоль/л. Гіпонатріємія може бути спричинена синдромом невідповідної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ). Більшість випадків гіпонатріємії було зафіксовано у людей літнього віку, особливо у поєднанні з умовами, які призводять до зміни балансу рідини. Необхідно з обережністю призначати препарат пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку гіпонатріємії (наприклад, пацієнтам літнього віку), пацієнтам із цирозом печінки, дегідратованим пацієнтам та пацієнтам, які отримують діуретики.

Синдром відміни. Симптоми синдрому відміни є досить частими, особливо при різкому припиненні лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях побічні явища, які спостерігалися після різкого припинення лікування, виникали приблизно у 45 % пацієнтів, які отримували дулоксетин, і у 23 % пацієнтів, які приймали плацебо. Ризик виникнення симптомів відміни при застосуванні CІЗЗС і CІЗЗСН залежить від декількох факторів, включаючи тривалість і дозу терапії та швидкість зменшення дози. Найчастіше описані реакції наведено в розділі «Побічні реакції». Зазвичай ці симптоми легкі або помірні, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими, зазвичай трапляються протягом перших кількох днів після припинення лікування. Дуже рідко такі симптоми спостерігалися у пацієнтів, які випадково пропустили дозу. Ці симптоми самостійно зменшуються і зазвичай зникають

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

протягом 2 тижнів, хоча в деяких осіб вони можуть бути тривалими (2-3 місяці або більше). Тому рекомендується поступово зменшувати дозу дулоксетину при припиненні лікування протягом не менше 2 тижнів відповідно до потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку. Дані щодо застосування дулоксетину у дозуванні 120 мг людям літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені. Тому слід бути обережними при застосуванні препарату пацієнтам літнього віку з максимальним дозуванням (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Акатизія/психомоторне занепокоєння. Прийом дулоксетину призводить до розвитку акатизії, що характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним занепокоєнням і потребою рухатися, часто супроводжуючись неможливістю сидіти або стояти на місці. Подібні прояви виникають протягом перших кількох тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози може бути шкідливим.

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

Підвищення рівнів ензимів печінки. Значне підвищення ензимів печінки (у 10 разів більше за норму) чи ураження печінки з холестазом або значне підвищення ензимів разом з ураженням печінки виникали рідко (див. розділ «Побічні реакції»). Найчастіше про ці явища повідомляли протягом перших місяців лікування. Ураження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають препарати, що можуть спричинити ураження печінки.

Статева дисфункція. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну $CI33C$ /інгібітори зворотного захоплення серотоніну норадреналіну $CI33CH$ можуть спричинити симптоми статевої дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомляли про тривалу статеву дисфункцію, коли симптоми продовжувалися, незважаючи на припинення прийому $CI33C/CI33CH$.

Наявність сахарози. Препарат Дулоксента[®] містить сахарозу. Не можна призначати тверді кишковорозчинні капсули Дулоксента[®] пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахарази-ізомальтази. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження на тваринах показали, що репродуктивна токсичність при системному впливі (AUC) дулоксетину нижча, ніж максимальний клінічний вплив.

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 першому триместрі, а інше було проведене в ЄС та включало 1500 осіб, які застосовували дулоксетин у першому триместрі). Аналіз специфічних вад розвитку, таких як вади розвитку серця, показав непереконливі результати.

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

Дані спостережень вказують на підвищений ризик (менше ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі після впливу дулоксетину протягом місяця до народження.

Епідеміологічні дані свідчать, що застосування $CI33C$ у період вагітності, особливо на пізніх

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

7


термінах вагітності, може збільшити ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (ПЛГН). Хоча зв'язок ПЛГН із лікуванням СИЗСН не досліджували, цей потенційний ризик не може бути виключений із застосуванням дулоксетину з урахуванням відповідного механізму дії (гальмування повторного прийому серотоніну).

Як і при прийомі інших серотонінергічних лікарських засобів, у немовлят можуть спостерігатися симптоми синдрому відміни, якщо мати застосовувала дулоксетин перед пологам. Симптоми синдрому відміни включають гіпотонію, тремор, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, утруднення ковтання і смоктання, дихальні розлади, епілептичні напади. У більшості випадків ці симптоми спостерігалися одразу після народження або протягом кількох перших днів життя.

Застосування препарату у період вагітності рекомендується лише за умови, якщо очікувана користь перевершує потенційний ризик для плода. Жінкам, які приймають дулоксетин, необхідно рекомендувати повідомляти лікарю про те, що вони завагітніли або планують вагітність.

Годування груддю

Дулоксетин слабо екскретується у грудне молоко, дані отримані на основі дослідження 6 годуючих пацієнтів, які не годували своїх дітей груддю. 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, а ефекти у жінок проявилися лише у дозах, що спричинили токсичність у 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. Препарат Дулоксента® може виявляти седативний ефект та запаморочення. Пацієнти повинні бути проінформовані про те, що у випадку, коли вони відчують седацию або запаморочення, слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, таких як керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для переорального застосування

При великому депресивному розладі початкова та рекомендована підтримуюча доза дулоксетину становить 60 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Дозування понад 60 мг 1 раз на добу можуть бути підвищені до максимальної дози 120 мг на добу, розподіленої на рівні прийоми. Можливість призначення дози понад 120 мг систематично не оцінювалася з точки зору клінічних даних. Однак немає клінічних даних про те, що для пацієнтів, які не реагують на початкову рекомендовану дозу, буде ефективним збільшення дози.

Терапевтичний ефект лікування виявляється протягом 2-4 тижнів. Після стійкого антидепресивного ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців для уникнення рецидиву. Для пацієнтів, котрі реагують на дулоксетин і мають в анамнезі повторні епізоди великої депресії, слід розглянути подальше тривале лікування в дозі 60-120 мг на добу.

При генералізованому тривожному розладі рекомендована початкова доза становить 30 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Пацієнтам із недостатнім ефектом лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг, що є звичайною підтримуючою дозою для більшості пацієнтів. Для пацієнтів із супутнім великим депресивним розладом початкова та підтримуюча доза становить 60 мг 1 раз на добу (див. також рекомендації щодо дозування вище). Дози до 120 мг на добу виявилися ефективними і були оцінені з точки зору безпеки в клінічних дослідженнях. Тому для пацієнтів із недостатнім ефектом лікування дозу 60 мг можна розглянути можливість збільшення дози до 90 мг або 120 мг. Збільшення дози повинно

ґрунтуватися на клінічній відповіді та переносимості.

Після досягнення стійкого терапевтичного ефекту рекомендується продовжити лікування протягом кількох місяців, щоб уникнути рецидиву.

При діабетичному периферичному нейропатичному болю початкова та рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Дози, що перевищують 60 мг 1 раз на добу, до максимальної дози 120 мг на добу, розподіленої на рівні прийоми, були оцінені з точки зору безпеки в клінічних дослідженнях. Концентрація дулоксетину у плазмі крові має значну мінливість між індивідами (див. розділ «Фармакокінетика»). Таким чином, деякі пацієнти із недостатнім ефектом лікування дозою 60 мг можуть отримати користь від вищої дози.

Терапевтичний ефект лікування проявляється протягом 2 місяців. У пацієнтів із неадекватною початковою реакцією додаткова реакція після цього періоду малоймовірна. Терапевтичний ефект слід регулярно переоцінювати (принаймні кожні 3 місяці) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особливі групи населення

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку не рекомендується коригувати дозу винятково на основі віку. Однак, як і при застосуванні будь-яких лікарських засобів, слід бути обережними при лікуванні пацієнтів літнього віку, особливо при застосуванні препарату Дулоксента® у дозі 120 мг на добу для лікування великого депресивного розладу або генералізованого тривожного розладу, дані щодо яких обмежені (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з печінковою недостатністю. Препарат Дулоксента® не можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки, що спричиняють порушення функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

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 лікування пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну <30 мл/хв) не застосовується (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Дулоксетин не застосовувати дітям та підліткам віком до 18 років для лікування великого депресивного розладу через проблеми безпеки та ефективності (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Безпека та ефективність дулоксетину для лікування генералізованого тривожного розладу у дітей віком 7-17 років не встановлені. Поточні доступні дані описані в розділах «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика».

Безпеку та ефективність дулоксетину для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю не вивчали. Дані відсутні.

Припинення лікування.

Слід уникати раптового припинення лікування. Після припинення лікування препаратом Дулоксента® дозу слід поступово знижувати протягом періоду щонайменше від одного до двох тижнів, щоб зменшити ризик реакцій відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Якщо після зниження дози або після припинення лікування виникають нестерпні симптоми, можна розглянути можливість відновлення раніше призначеної дози. Згодом лікар може продовжувати знижувати дозу, але більш поступово.

Діти.

Клінічні дослідження щодо застосування дулоксетину дітям не проводилися, тому його не застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.

Повідомляли про прийом великих доз (до 5400 мг) препарату як монотерапії або в комбінації з іншими лікарськими засобами. Були деякі летальні випадки, в основному при змішаному

передозуванні, але також при застосуванні дулоксетину окремо в дозі приблизно 1000 мг. Симптоми передозування (дулоксетин окремо або в 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 і/або контроль температури). Необхідно 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 його проводити 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.

Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували дулоксетин, були нудота, головний біль, сухість у роті, сонливість та запаморочення. Однак більшість поширених побічних реакцій були від легкого до помірного ступеня, вони зазвичай починалися на початку терапії, і більшість мали тенденцію зникати навіть після продовження терапії.

У таблиці наведено побічні реакції, які спостерігалися при прийомі дулоксетину, відповідно до даних, отриманих зі спонтанних звітів та у ході плацебо-контрольованих 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 ($< 1/10000$).

У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції подано у порядку зменшення проявів.

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
<i>Інфекції та інвазії</i>				
		Ларингіт.		
<i>З боку ендокринної системи</i>				
			Гіпотиреоз.	
<i>З боку імунної системи</i>				
			Анафілактичні реакції, гіперчутливість.	
<i>Метаболічні розлади</i>				
	Зниження апетиту.	Гіперглікемія (особливо у пацієнтів із цукровим діабетом).	Дегідратація, гіпонатріємія, недостатність АДГ ⁶ .	
<i>З боку психіки</i>				
	Безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, аномальний оргазм та аномальні сновидіння.	Суїцидальне мислення ^{5,7} , розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія.	Суїцидальна поведінка ^{5,7} , манія, галюцинації, прояви агресії та злості ⁴ .	
<i>З боку нервової системи</i>				
Головний біль Сонливість	Запаморочення, млявість, тремор, парестезія.	Міоклонія, акатизія ⁷ , нервозність, розлади уваги, дисгезія, дискінезія, синдром неспокійних ніг,	Серотоніновий синдром ⁶ , судоми ¹ , психомоторне занепокоєння ⁶ ,	

		поганий сон.	екстрапірамідні розлади ⁶ .	
<i>З боку органів зору</i>				
	Розпливчатість зору.	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, 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>				
	Позіханьня.	Відчуття стискання у горлі, епістаксис.	Інтерстиціальне ураження легень ¹⁰ , еозинофільна пневмонія ⁶ .	
<i>З боку травного тракту</i>				
Нудота Сухість у роті	Запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм.	Шлунково-кишкові кровотечі ⁷ , гастроентерит, відрижка, гастрит, дисфагія.	Стоматит, наявність крові у випорожненнях, неприємний запах з рота, мікроскопічний коліт ⁹ .	
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>				
		Гепатит ³ , підвищений рівень печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза), гостре ураження печінки.	Печінкова недостатність ⁶ , жовтяниця ⁶ .	
<i>З боку шкіри та її похідних</i>				
	Підвищене потовиділення, висипання.	Нічне потіння, кропив'янка, контактний дерматит, холодний піт, фотосенсибілізація, підвищена схильність до утворення синців.	Синдром Стівенса-Джонсона ⁶ , ангіоневротичний набряк ⁶ .	Шкірний васкуліт.
<i>З боку кістково-м'язової та сполучної тканини</i>				
	Кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм.	Відчуття скутості м'язів, посмикування	Тризм.	

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

gkmez

		м'язів.		
<i>З боку нирок та сечового міхура</i>				
	Дизурія, полакіурія.	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.	Гінекологічні кровотечі, менструальні розлади, статеві розлади, біль у яєчках.	Симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія, післяпологова кровотеча ⁶ .	
<i>Загальні розлади</i>				
	Стомлюваність.	Біль у грудях ⁷ , падіння ⁸ , погане самопочуття, відчуття холоду, спрага, озноб, нездужання, відчуття жару, порушення ходи.		
<i>Проведені дослідження</i>				
	Зниження маси тіла.	Збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові, підвищення вмісту калію в крові.	Підвищення рівня холестеролу в крові.	

- ¹ Випадки судом та дзвін у вухах спостерігалися після переривання лікування.
- ² Випадки ортостатичної гіпотензії та втрати свідомості спостерігалися переважно на початку лікування.
- ³ Див. розділ «Особливості застосування».
- ⁴ Про випадки агресії та злості повідомляли на початку лікування та після переривання лікування.
- ⁵ Про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомляли на початку лікування та одразу після переривання лікування.
- ⁶ Встановлена частота побічних реакцій з постмаркетингових досліджень, що не спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.
- ⁷ Статистично значуще не відрізняються від плацебо.
- ⁸ Випадки падінь були більш частими у пацієнтів літнього віку (віком ≥ 65 років).
- ⁹ Встановлена частота побічних реакцій на основі даних усіх клінічних випробувань.
- ¹⁰ Встановлена частота побічних реакцій на основі даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань.

Припинення прийому дулоксетину (особливо раптове) зазвичай призводить до симптомів відміни. Найчастішими побічними реакціями у такому випадку є: запаморочення, сенсорні розлади (включаючи парестезію або відчуття, схожі на електричний удар, особливо в голові), порушення сну (включаючи безсоння та інтенсивні сни), втома, сонливість, збудження або занепокоєння, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, міалгія, подразливість, діарея, гіпергідроз та вертиго.

Зазвичай для СІЗЗС і СІЗЗСН ці явища є легкими або помірними та самоконтрольованими, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути важкими та/або тривалими. Тому рекомендується поступове припинення терапії за рахунок скорочення дози, якщо лікування дулоксетином більше не потребується (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

У 12-тижневій гострій фазі досліджень дулоксетину у пацієнтів з діабетичним нейропатичним болем спостерігали невеликі, але статистично значущі підвищення рівня глюкози в крові натще у пацієнтів із застосуванням дулоксетину. HbA1c був стабільним як у пацієнтів, які

приймали як дулоксетин, так і плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52 тижнів, спостерігалось збільшення рівня HbA1c як у групі дулоксетину, так і в групі звичайного догляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалось незначнє збільшення рівня глюкози в крові натще та загального холестерину у пацієнтів, які застосовували дулоксетин, тоді як у цих лабораторних дослідженнях спостерігалось незначнє зменшення кількості груп ризику.

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

У клінічних дослідженнях дулоксетином лікували 509 педіатричних пацієнтів віком від 7 до 17 років із великим депресивним розладом та 241 педіатричного пацієнта віком від 7 до 17 років із генералізованим тривожним розладом. Загалом профіль побічних реакцій дулоксетину у дітей та підлітків був подібним до такого, що спостерігався у дорослих.

Загалом 467 педіатричних пацієнтів, які були рандомізовані на дулоксетин у клінічних дослідженнях, зазнали зниження маси тіла в середньому на 0,1 кг за 10 тижнів порівняно з середнім збільшенням на 0,9 кг у 353 пацієнтів, які отримували плацебо. Згодом, при продовженні дослідження протягом чотирьох-, шестимісячного періоду, пацієнти в середньому мали тенденцію до відновлення до очікуваного базового проценту маси тіла на основі даних про населення від однолітків за віком і статтю.

У дослідженнях тривалістю до 9 місяців у дітей, які отримували дулоксетин, спостерігалось загальне зниження зросту на 1 % (зменшення на 2 % у дітей (7-11 років) і збільшення на 0,3 % у підлітків (12-17 років)) (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул кишковорозчинних твердих у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smrjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є