

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДУЛОКСЕТИН КАНОН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дулоксетин Канон

Международное непатентованное наименование: дулоксетин

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые

Состав:

Дозировка 30 мг

Одна капсула кишечнорастворимая содержит:

дулоксетина пеллеты 176,50 мг, в том числе:

действующее вещество: дулоксетина гидрохлорид 33,68 мг, в пересчете на дулоксетин 30,00 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза Е5 (гидроксипропилметилцеллюлоза) 10,54 мг, гипромеллоза НР55 (гидроксипропилметилцеллюлоза) 15,51 мг, крахмал 44,09 мг, маннитол 47,30 мг, натрия лаурилсульфат 5,22 мг, сахароза 17,46 мг, титана диоксид 1,15 мг, цетиловый спирт 1,55 мг;

капсула твердая желатиновая № 3

корпус – краситель синий патентованный V 0,0843 мг, титана диоксид 0,6052 мг, желатин 29,5705 мг;

крышечка – краситель синий патентованный V 0,0494 мг, титана диоксид 0,3548 мг, желатин 17,3358 мг.

Дозировка 60 мг

Одна капсула кишечнорастворимая содержит:

дулоксетина пеллеты 353,00 мг, в том числе:

действующее вещество: дулоксетина гидрохлорид 67,36 мг, в пересчете на дулоксетин 60,00 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза Е5 (гидроксипропилметилцеллюлоза) 21,08 мг, гипромеллоза НР55 (гидроксипропилметилцеллюлоза) 31,02 мг, крахмал 88,18 мг, маннитол 94,60 мг, натрия лаурилсульфат 10,44 мг, сахароза 34,92 мг, титана диоксид 2,30 мг, цетиловый спирт 3,10 мг;

капсула твердая желатиновая № 1

корпус – краситель синий патентованный V 0,1288 мг, титана диоксид 0,9244 мг, желатин 45,1668 мг;

крышечка – краситель синий патентованный V 0,0830 мг, титана диоксид 0,5956 мг,

желатин 29,1014 мг.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 3 (дозировка 30 мг) или № 1 (дозировка 60 мг), корпус и крышечка синего цвета. Содержимое капсул – сферические микрогранулы от почти белого до желтовато-белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX21

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дулоксетин является антидепрессантом, ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина, 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 центральной нервной системе (ЦНС).

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

Фармакокинетика

Всасывание

Дулоксетин хорошо всасывается при приеме внутрь. Всасывание начинается через 2 часа после приема препарата. Максимальная концентрация (C_{max}) дулоксетина достигается спустя 6 часов после приема препарата.

Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию препарата, но увеличивает время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) с 6 до 10 часов, что косвенно уменьшает степень всасывания (приблизительно на 11 %).

Распределение

Дулоксетин хорошо связывается с белками плазмы (>90 %), в основном с альбумином и α_1 -кислым гликопротеином, но нарушения со стороны печени или почек не оказывают влияния на степень связывания с белками.

Метаболизм

Дулоксетин активно метаболизируется и его метаболиты в основном выводятся с мочой. Как изофермент CYP2D6, так и изофермент CYP1A2 катализируют образование двух

основных метаболитов (глюкуроновый конъюгат 4-гидроксидулоксетина, сульфат-конъюгат 5-гидрокси,6-метоксидулоксетина).

Циркулирующие метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Выведение

Продолжительность периода полувыведения ($T_{1/2}$) дулоксетина составляет 12 часов.

Средний клиренс дулоксетина составляет 101 л/час.

Особые группы пациентов

Пол: несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики между мужчинами и женщинами (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 между пациентами среднего и пожилого возраста (площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) выше и длительность $T_{1/2}$ препарата больше у пожилых), этих различий недостаточно для изменения дозы в зависимости только от возраста пациента.

Нарушение функции почек: у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (терминальная стадия ХПН - 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 препарата у пациентов с клинически выраженным нарушением функции почек.

Нарушение функции печени: у пациентов с клиническими признаками печеночной недостаточности может наблюдаться замедление метаболизма и выведения дулоксетина. После однократного приема 20 мг дулоксетина у 6 пациентов с циррозом печени с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) продолжительность $T_{1/2}$ дулоксетина была примерно на 15 % выше, чем у здоровых людей соответствующего пола и возраста с пятикратным увеличением средней экспозиции. Несмотря на то, что C_{max} у пациентов с циррозом была такой же, как и у здоровых людей, $T_{1/2}$ был, примерно, в 3 раза длиннее.

Показания к применению

Препарат Дулоксетин Канон показан к применению у взрослых по следующим показаниям:

- депрессия;
- генерализованное тревожное расстройство;
- болевая форма периферической диабетической нейропатии;
- хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы (в том числе

обусловленный фибромиалгией; а также хронический болевой синдром в нижних отделах спины и при остеоартрозе коленного сустава).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дулоксетину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»;
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Некомпенсированная закрытоугольная глаукома;
- Детский возраст до 18 лет;
- Заболевания печени, сопровождающиеся печеночной недостаточностью;
- Одновременный прием мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина, эноксацина);
- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.

С осторожностью

Обострение маниакального состояния и судороги

Препарат Дулоксетин Канон следует с осторожностью применять у пациентов с биполярным расстройством, маниакальными эпизодами и/или судорогами в анамнезе.

Мидриаз

Наблюдались случаи мидриаза при приеме дулоксетина, поэтому следует проявлять осторожность при назначении дулоксетина пациентам с повышенным внутриглазным давлением или лицам с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

Повышение артериального давления

В единичных случаях отмечался подъем артериального давления в период лечения дулоксетином. Это может быть связано с норадренергическим действием дулоксетина. Также были случаи развития 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 рекомендуется проводить мониторинг артериального давления, особенно в течение первого месяца лечения. Дулоксетин следует применять с осторожностью у пациентов, состояние которых может быть осложнено вследствие увеличения частоты сердечных сокращений или повышения артериального давления. Следует также с осторожностью применять дулоксетин с препаратами, которые могут нарушать его метаболизм (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). При стойком повышении давления на фоне приема ду-

локсетина следует рассмотреть возможность коррекции дозы или постепенной отмены препарата (см. раздел «Побочное действие»). Не следует применять дулоксетин у пациентов с неконтролируемой гипертензией (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, находящихся на гемодиализе (КК <30 мл/мин), наблюдается повышение концентрации дулоксетина в плазме (см. раздел «Противопоказания»).

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 селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторами обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), трициклическими антидепрессантами или триптанами), препаратами, нарушающими метаболизм серотонина, такими как ИМАО, или антипсихотическими препаратами либо другими антагонистами дофамина, которые могут оказывать воздействие на системы серотонинергической нейротрансмиссии (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Симптомы серотонинового синдрома включают изменения психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кому), расстройство вегетативной нервной системы (например, тахикардию, лабильность артериального давления, гипертермию), нервно-мышечные нарушения (например, гиперрефлексию, расстройство координации) и (или) симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошноту, рвоту, диарею).

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

Зверобой

При одновременном применении препарата Дулоксетин Канон с растительными препаратами, содержащими зверобой (*Hypericum perforatum*), повышается частота развития нежелательных реакций.

Суицидальное поведение

Депрессия и генерализованное тревожное расстройство: во время депрессии повышается риск возникновения мыслей о суициде, нанесения себе повреждений и суицида (суици-

дального поведения). Данный риск сохраняется до наступления значительной ремиссии.

Поскольку улучшения может не происходить 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 препарат Дулоксетин Канон, могут также быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать депрессии. Поэтому при лечении пациентов с другими психическими состояниями следует соблюдать такие же меры предосторожности, что и при лечении пациентов с депрессией.

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 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 «Побочное действие»).

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 побуждать пациентов сообщать обо всех тревожных мыслях или чувствах в любое время.

Применение у детей и подростков младше 18 лет

Препарат Дулоксетин Канон 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, когнитивные функции и поведение отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).

Кровотечения

Сообщалось о нарушениях, связанных с кровотечением, таких как экхимозы, пурпура и кровотечения в желудочно-кишечном тракте, в связи с применением СИОЗС и ИОЗСН, в том числе дулоксетина. Дулоксетин может повышать риск развития послеродовых кровотечений (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Рекомендуется проявлять осторожность при лечении пациентов, принимающих антикоагулянты и (или) лекарственные препараты, влияющие на функции тромбоцитов (например, НПВП или ацетилсалициловая кислота (АСК)), и пациентов с установленной склонностью к кровотечениям.

Гипонатриемия

При применении дулоксетина отмечались случаи гипонатриемии, в том числе со снижением уровня натрия в сыворотке крови менее 110 ммоль/л. Гипонатриемия может быть связана с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Большинство случаев гипонатриемии отмечались у пожилых пациентов, особенно в сочетании с изменением водного баланса в недавнем анамнезе или состоянием, предрасполагающим к такому изменению. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с повышенным риском развития гипонатриемии, например, пожилых пациентов, пациентов с циррозом, обезвоживанием или пациентов, принимающих диуретики.

Отмена лечения

При прекращении лечения, особенно в случае резкой отмены препарата, часто возникают симптомы синдрома «отмены». В клинических исследованиях нежелательные явления, 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 скорость снижения дозы. Наиболее распространенные реакции перечислены в разделе «Побочное действие». Нежелательные реакции. 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 сами 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 Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении дулоксетина в дозе 120 мг у пожилых пациентов с депрессией и генерализованным тревожным расстройством ограничены. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых «Фармакокинетика»).

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

Дулоксетин применяется под разными торговыми наименованиями по нескольким показаниям (лечение болевой формы диабетической нейропатии, депрессии, генерализованного тревожного расстройства и стрессового недержания мочи). Следует избегать одновременного применения препаратов, содержащих дулоксетин.

Гепатит/повышение активности печёночных ферментов

При применении дулоксетина отмечались случаи поражения печени, в том числе с сильным повышением концентрации ферментов печени (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы), гепатита и желтухи (см. раздел «Побочное действие»). 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 влиять на состояние печени.

Сексуальная дисфункция

Прием СИОЗС/ИОЗСН может сопровождаться симптомами сексуальной дисфункции (см. раздел «Побочное действие»). Были получены сообщения о длительно продолжающейся сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись после прекращения приема

СИОЗС/ИОЗСН.

Вспомогательные вещества

Сахароза

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при системной экспозиции (AUC) ниже максимальной клинической.

В США и Европе были проведены два наблюдательных исследования, 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. Несмотря на отсутствие исследований по изучению взаимосвязи персистирующей легочной гипертензии новорожденных и применения СИОЗС, потенциальный риск не может быть исключен, учитывая механизм действия дулоксетина (ингибирование обратного захвата серотонина).

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

Синдром «отмены» включает следующие симптомы: пониженное артериальное давление, 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.

Препарат Дулоксетин Канон следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для пациентки 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.

Лактация

Дулоксетин проникает в грудное молоко в очень небольших количествах. Младенец получает около 0,14 % дозы, полученной матерью. Ввиду того, что нет данных о безопасности применения дулоксетина у грудных младенцев, кормление грудью во время терапии дулоксетином не рекомендуется.

Фертильность

В исследованиях на животных дулоксетин не влиял на фертильность самцов. Влияние на организм самок было выявлено только при применении доз, оказывающих токсическое действие на организм беременных самок.

Способ применения и дозы

Способ применения

Внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком, не разжёвывая и не раздавливая.

Режим дозирования

Депрессия

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза препарата Дулоксетин Канон составляет 60 мг 1 раз в сутки, вне зависимости от 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 антидепрессантную 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 до 120 мг/сутки.

Генерализованное тревожное расстройство.

Рекомендуемая начальная доза препарата Дулоксетин Канон у пациентов с генерализованным тревожным расстройством составляет 30 мг в сутки, вне зависимости от приема пищи. У пациентов с недостаточным ответом на терапию возможно увеличение дозы до 60 мг, обычной поддерживающей дозы 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/сутки, кроме того, проводилась оценка таких доз с точки зрения безопасности. Поэтому у пациентов с недостаточным ответом на дозу препарата Дулоксетин Канон 60 мг может быть целесообразным увеличение 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 препарата Дулоксетин Канон составляет 60 мг 1 раз в день, вне зависимости от приема пищи. Во время клинических исследований также проводили оценку безопасности применения доз дулоксетина от 60 мг до максимальной дозы 120 мг в сутки, разделенных на равные дозы. Концентрация дулоксетина в плазме характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Поэтому у некоторых пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг/сутки могут отмечаться улучшения при применении более высокой дозы.

Оценку ответа на терапию следует проводить после 2 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 три месяца).

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

Начало лечения: рекомендуемая доза препарата Дулоксетин Канон составляет 60 мг 1 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 1 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. Более высокие дозы связаны с большой частотой возникновения нежелательных реакций.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам для лечения генерализованного тревожного расстройства рекомендуется начальная доза препарата Дулоксетин Канон 30 мг в течение 2-х недель перед началом применения дулоксетина в целевой дозе 60 мг. В дальнейшем возможно применение препарата в дозе свыше 60 мг в день для достижения хорошего результата. Систематическая оценка приёма препарата в дозе свыше 120 мг не проводилась. При применении дулоксетина по другим показаниям корректировка дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При клиренсе креатинина 30–80 мл/мин коррекции дозы не требуется, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат нельзя назначать пациентам с заболеваниями печени, приведшими к печеночной недостаточности.

Дети

Дулоксетин не рекомендуется назначать детям до 18 лет в связи с недостаточностью данных по его безопасности и эффективности применения этой возрастной категорией пациентов.

Прекращение терапии

Следует избегать резкой отмены терапии. При прекращении лечения дулоксетином дозу следует постепенно уменьшать в течение 1-2 недель для того, чтобы снизить риск развития синдрома «отмены». Если после снижения дозы или после прекращения лечения воз-

никают выраженные симптомы синдрома «отмены», то может быть рассмотрено продолжение приема ранее назначенной дозы. Впоследствии врач может продолжить снижение дозы, но еще более постепенно.

Побочное действие

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями у пациентов, принимающих дулоксетин, были тошнота, головная боль, сухость во рту, сонливость и головокружение. Тем не менее, большинство этих нежелательных реакций были легкими и умеренными, возникали в начале терапии, и в дальнейшем их выраженность уменьшалась.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции и отклонения в лабораторных показателях, отмеченные в клинических исследованиях и/или в пострегистрационном периоде:

Частоту встречаемости определяли следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Инфекции и инвазии:

Нечасто: ларингит.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактическая реакция, гиперчувствительность.

Эндокринные нарушения:

Редко: гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания:

Часто: снижение аппетита.

Нечасто: гипергликемия (особенно часто отмечается у пациентов с сахарным диабетом).

Редко: обезвоживание, гипонатриемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ)⁶.

Психические нарушения:

Часто: бессонница, ажитация, снижение либидо, тревога, нарушения оргазма, необычные сновидения.

Нечасто: суицидальные мысли^{5,7}, нарушение сна, бруксизм, дезориентация, апатия.

Редко: суицидальное поведение^{5,7}, мания, галлюцинации, агрессия и ярость⁴.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль, сонливость.

Часто: головокружение, летаргия, тремор, парестезия.

Нечасто: миоклонические судороги, акатизия⁷, нервозность, нарушение внимания, дисгезия, дискинезия, синдром беспокойных ног, снижение качества сна.

Редко: серотониновый синдром⁶, судороги¹, психомоторное возбуждение⁶, экстрапирамидные расстройства⁶.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: нечёткость зрения.

Нечасто: мидриаз, ухудшение зрения.

Редко: глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Часто: шум в ушах¹.

Нечасто: вертиго, боль в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

Часто: ощущение сердцебиения.

Нечасто: тахикардия, наджелудочковая аритмия, в основном фибрилляция предсердий.

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: повышение артериального давления³, гиперемия (включая «приливы»).

Нечасто: обморок², гипертензия^{3,7}, ортостатическая гипотензия², похолодание конечностей.

Редко: гипертонический криз^{3,6}.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: зевота.

Нечасто: чувство стеснения в горле, носовое кровотечение.

Редко: интерстициальная болезнь легких¹⁰, эозинофильная пневмония⁶.

Желудочно-кишечные нарушения:

Очень часто: тошнота, сухость во рту.

Часто: запор, диарея, боли в животе, рвота, диспепсия, метеоризм.

Нечасто: желудочно-кишечные кровотечения⁷, гастроэнтерит, отрыжка, гастрит, дисфагия.

Редко: стоматит, запах изо рта, гематокезия, микроскопический колит⁹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: гепатит³, повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), острое поражение печени.

Редко: печеночная недостаточность⁶, желтуха⁶.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: повышенное потоотделение, сыпь.

Нечасто: ночное потоотделение, крапивница, контактный дерматит, холодный пот, реакции фотосенсибилизации, повышенная склонность к образованию синяков.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона⁶, ангионевротический отек⁶.

Очень редко: кожный васкулит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Часто: скелетно-мышечные боли, мышечный спазм.

Нечасто: мышечное напряжение, мышечные судороги.

Редко: тризм (спазм жевательных мышц).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: дизурия (расстройство мочеиспускания), поллакиурия (учащенное мочеиспускание).

Нечасто: задержка мочи, затрудненное начало мочеиспускания, никтурия, полиурия, снижение потока мочи.

Редко: аномальный запах мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Часто: эректильная дисфункция, нарушение семяизвержения, задержка семяизвержения.

Нечасто: гинекологические кровотечения, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в яичке.

Редко: симптомы менопаузы, галакторея, гиперпролактинемия, послеродовое кровотечение⁶.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: падения⁸, утомляемость.

Нечасто: боль в груди⁷, аномальные ощущения, ощущение холода, жажда, озноб, недомогание, ощущение жара, нарушение походки.

Лабораторные и инструментальные данные:

Часто: снижение массы тела.

Нечасто: увеличение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы в крови, повышение концентрации калия в крови.

Редко: повышение концентрации холестерина в крови.

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

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

³См. раздел «С осторожностью».

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

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

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

⁷Статистически значимые отличия от плацебо отсутствуют.

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

⁹Оценочная частота на основании данных всех клинических исследований.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Отмена приёма дулоксетина (особенно резкая) чаще всего приводит к возникновению синдрома «отмены», включающего следующие симптомы: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию или чувство поражения 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 «Способ применения и дозы» и «С осторожностью»).

В 3-х клинических исследованиях (до 12-ти недель) при приеме дулоксетина у пациентов с болевой формой периферической диабетической нейропатии наблюдалось незначительное увеличение глюкозы в крови натощак. При этом концентрация гликозилированного гемоглобина, как у принимавших дулоксетин, так и в группе плацебо оставалась стабильной. При продлении этих исследований (до 52-х недель) было отмечено некоторое увеличение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c), и в группе пациентов, получавших дулоксетин, и в группе пациентов, получавших обычную терапию, однако в группе пациентов, получавших дулоксетин, повышение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) было на 0,3 % выше. В отношении концентрации глюкозы натощак и общего холестерина в крови у пациентов, принимавших дулоксетин, наблюдалось небольшое увеличение этих показателей по сравнению с небольшим снижением, отмеченным в группе пациентов, получавших обычную терапию.

Корригированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT 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.

Передозировка

Симптомы

Известно о случаях передозировки в клинических исследованиях с одномоментным приёмом 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 сочетания с другими препаратами) в дозе около 1000 мг. Передозировка дулоксетином (изолированная или комбинированная) может сопровождаться следующими симптомами: сонливость, кома, клонические судороги, серотониновый синдром, рвота и тахикардия.

Лечение

Специфический антидот не известен, 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 приёма 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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Ингибиторы моноаминоксидазы (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 периода полувыведения дулоксетина, следует сделать перерыв, как минимум, на 5 дней после окончания приема дулоксетина перед приёмом ИМАО.

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

Ингибиторы изофермента CYP1A2

В связи с тем, что изофермент CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновре-

менный приём дулоксетина с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина. Мощный ингибитор изофермента CYP1A2 флувоксамин (100 мг 1 раз в день) снижал средний плазменный клиренс дулоксетина примерно на 77 % и увеличивал значения AUC_{0-t} в 6 раз. Таким образом, не следует применять дулоксетин одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, с флувоксамином). При применении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, некоторыми хинолоновыми антибиотиками) следует соблюдать осторожность и рассматривать применение меньших доз дулоксетина.

Препараты, влияющие на ЦНС

Риск одновременного применения дулоксетина с другими препаратами, активно влияющими на ЦНС, систематически не изучался, за исключением случаев, описанных в этом разделе. Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина вместе с другими препаратами и средствами, влияющими на ЦНС, особенно с теми, которые имеют схожий механизм действия, включая алкоголь и седативные средства (бензодиазепины, морфиномиметики, антипсихотики, фенobarбитал, седативные антигистаминные препараты). Одновременное применение с другими препаратами, обладающими серотонинергическим действием (например, ИОЗСН, СИОЗС, триптанами и трамадолом), может приводить к развитию серотонинового синдрома.

Серотониновый синдром.

В редких случаях при совместном применении СИОЗС и ИОЗСН с серотонинергическими препаратами наблюдался серотониновый синдром. Необходимо соблюдать осторожность при применении дулоксетина совместно с серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, ИОЗСН, трициклические антидепрессанты (кломипрамин или амитриптилин), ИМАО (например, моклобемид и линезолид), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), венлафаксин или триптаны, трамадол, хинидин и триптофан.

Влияние дулоксетина на другие лекарственные препараты

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP1A2

Одновременное применение дулоксетина (60 мг 2 раза в день) не оказывало значительного влияния на фармакокинетику теofilлина, который является субстратом CYP1A2.

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2D6

Дулоксетин является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6. При приёме дулоксетина в дозе 60 мг 2 раза в день вместе с однократным приёмом дезипрамина, субстрата изофермента CYP2D6, значения AUC дезипрамина повышались в 3 раза. Одновременный приём дулоксетина (40 мг 2 раза в день) повышал значения AUC толтеродина

(2 мг 2 раза в день) на 71 %, но не оказывал влияния на фармакокинетику его активного 5-гидроксиметаболита, поэтому не требовалось коррекции дозы. Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина с препаратами, которые в основном метаболизируются изоферментом CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты, такие как нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), в особенности если они имеют узкий терапевтический индекс (например, флекаинид, пропafenон и метопролол).

Ингибиторы изофермента CYP2D6

Так как изофермент CYP2D6 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременное применение дулоксетина с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентраций дулоксетина. Пароксетин (20 мг 1 раз в день) снижал средний клиренс дулоксетина примерно на 37 %. При применении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, СИОЗС) следует соблюдать осторожность.

Оральные контрацептивы и другие стероидные препараты

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

Антикоагулянты и антитромботические препараты

В связи с потенциальным повышенным риском кровотечений, связанных с фармакодинамическим взаимодействием, необходимо проявлять осторожность при совместном применении дулоксетина и антикоагулянтов или антитромботических препаратов. Кроме того, при совместном 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.

Влияние других лекарственных препаратов на дулоксетин

Антациды и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

Совместное применение дулоксетина и алюминий- и 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 почти на 50 % ниже.

Препараты, в высокой степени связывающиеся с белками плазмы

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

Влияние на способность управления транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности

В ходе исследований дулоксетина не было выявлено нарушений психомоторных реакций, когнитивных функций и памяти. Однако прием препарата может сопровождаться сонливостью. В связи с этим пациентам, принимающим дулоксетин, следует проявлять осторожность при необходимости управления транспортными средствами или работы с механизмами, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы кишечнорастворимые 30 мг, 60 мг.

По 7, 10, 14 или 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 капсул или по 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или по 1, 2, 6 контурных ячейковых упаковок по 14 капсул, или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»,

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»,

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

www.canonpharma.ru