

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

СИМБАЛТА® (SYMBALTA®)

Регистрационный номер ЛП-№(002221)-(РГ-RU)

Торговое наименование препарата: Симбалта®

Международное непатентованное или группировочное наименование: дулоксетин

Лекарственная форма

Капсулы кишечнорастворимые

Состав

Каждая капсула содержит:

для дозировки 30 мг:

действующее вещество: дулоксетина гидрохлорид 33,7 мг, эквивалентный 30,0 мг дулоксетина;

вспомогательные вещества:

содержимое капсулы – гипромеллоза, сахароза, сахар гранулированный, тальк, гипромеллозы ацетата сукцинат, триэтилцитрат, краситель белый (титана диоксид, гипромеллоза);

оболочка капсулы – индигокармин, титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин;

надпечатка – зеленые чернила TekPrint™ SB-4028.

для дозировки 60 мг:

действующее вещество: дулоксетина гидрохлорид 67,3 мг, эквивалентный 60,0 мг дулоксетина;

вспомогательные вещества:

содержимое капсулы – гипромеллоза, сахароза, сахар гранулированный, тальк, гипромеллозы ацетата сукцинат, триэтилцитрат, краситель белый (титана диоксид, гипромеллоза);

оболочка капсулы – индигокармин, титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин, краситель железа оксид жёлтый;

надпечатка – белые чернила TekPrint™ SB-0007P.

Описание

Капсулы 30 мг: непрозрачные, твердые желатиновые капсулы (№3), состоящие из крышечки синего цвета с нанесенным зелеными чернилами идентификационным кодом «9543» и корпуса белого цвета с нанесенной зелеными чернилами дозировкой «30 mg».

Капсулы 60 мг: непрозрачные, твердые желатиновые капсулы (№1), состоящие из крышечки синего цвета с нанесенным белыми чернилами идентификационным кодом «9542» и корпуса зеленого цвета с нанесенной белыми чернилами дозировкой «60 mg».

Содержимое капсул представляет собой пеллеты от белого до серовато-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 ЦНС.

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

Фармакокинетика

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.

Всасывание. Дулоксетин хорошо всасывается при приёме внутрь. Всасывание начинается через 2 часа после приёма препарата. Максимальная концентрация препарата достигается спустя 6 часов после приёма. Абсолютная биодоступность при пероральном введении варьируется от 32 до 80 % (в среднем 50%).

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

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

Метаболизм. Дулоксетин активно метаболизируется и 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 лимитированные данные дают основание предполагать, что концентрация дулоксетина у таких пациентов выше.

Выведение. Длительность периода полувыведения дулоксетина варьируется от 8 до 17 часов (в среднем, 12 часов). Средний плазменный клиренс дулоксетина варьируется от 33 до 261 л/ч (в среднем, 101 л/ч).

Особые группы пациентов.

Пол: несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики между мужчинами и женщинами (у женщин средний плазменный клиренс дулоксетина ниже на 50%), необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола нет.

Возраст: несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики между более молодыми пациентами и пациентами старше 65 лет (AUC - площадь под кривой «концентрация-время» выше и длительность периода полувыведения препарата у пожилых больше на 25%), необходимости в коррекции дозы в зависимости от возраста нет. Рекомендуются соблюдать осторожность при применении дулоксетина пожилыми пациентами.

Нарушение функции почек: у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (терминальная стадия ХПН - хронической почечной недостаточности), находящихся на гемодиализе, значения C_{max} (максимальная концентрация) 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. Ограничены данные по фармакокинетике дулоксетина у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек.

Нарушение функции печени: нарушения функции печени средней степени тяжести (Класс В по шкале Чайлд-Пью) влияют на фармакокинетику дулоксетина. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести плазменный клиренс был на 79% ниже, время полувыведения в 2,3 раза дольше, и значения AUC в 3,7 раз выше. Фармакокинетика дулоксетина не изучалась у пациентов с нарушениями печени легкой и тяжелой степени тяжести.

Кормление грудью: 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 $\frac{1}{4}$ от концентрации в плазме. 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.

Показания к применению

- 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)

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дулоксетину или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (см. раздел «Особые указания»);
- Некомпенсированная закрытоугольная глаукома;
- Детский возраст до 18 лет;
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Заболевания печени, сопровождающиеся печеночной недостаточностью;
- Одновременный прием мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина, эноксацина);
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин);
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

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 селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (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 Симбалта® 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.

Период грудного вскармливания

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.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжёвывая и не раздавливая. Нельзя добавлять препарат в пищу или смешивать его с жидкостями, так как это может повредить кишечнорастворимую оболочку пеллет.

Депрессия.

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг один 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 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 дозировок с точки зрения безопасности. Поэтому у пациентов с недостаточным ответом на дозу 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 составляет 60 мг один раз в день, вне зависимости от приема пищи. Во время клинических исследований также проводили оценку безопасности применения доз 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).

Начальное лечение: рекомендуемая доза препарата Симбалта® 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. Более высокие дозы связаны с большей частотой возникновения нежелательных реакций.

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

Особые группы пациентов:

У пациентов с почечной недостаточностью: для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (при клиренсе креатинина 30-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин) применение препарата противопоказано.

У пациентов с нарушением функции печени: препарат нельзя назначать пациентам с заболеваниями печени, приведшими к печеночной недостаточности.

Возраст: пожилым пациентам для лечения генерализованного тревожного расстройства рекомендуется начальная доза 30 мг в течение двух 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. Рекомендуется применение препарата у пациентов ≥ 18 лет. Дулоксетин не рекомендуется назначать детям до 18 лет, в связи с недостаточностью данных по его безопасности и эффективности применения этой возрастной категорией пациентов.

Прекращение лечения.

Резкой отмены терапии следует избегать. При прекращении лечения дулоксетином дозу следует постепенно уменьшать в течение одной-двух 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.

Побочное действие

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

Ниже представлены побочные действия 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 ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Нечасто: ларингит.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактическая реакция, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Редко: гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ 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.

Нарушения психики:

Часто: бессонница, агитация, 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, дисгевзия, 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 лабиринтные нарушения:

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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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 печёчных 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 скелетно-мышечной 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 половых органов и молочной железы:

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 расстройства и нарушения 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.

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

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

³ См. раздел «Особые указания».

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

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

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

⁷ Статистически значимые отличия от плацебо отсутствуют.

⁸ Падения чаще отмечались среди 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 некоторых нежелательных явлений

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 ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (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. раздел «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

В 3-х клинических исследованиях (до 12 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

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

Лечение при передозировке. 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, одновременный приём дулоксетина с потенциальными 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 флувоксамин). 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 селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (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*), венлофаксин или триптаны, трамадол, финидин и триптофан.

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP1A2.

Одновременное применение дулоксетина (60 мг 2 раза в день) не оказывало значительного влияния на фармакокинетику теофиллина, 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 толтероидина (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, 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 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.

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 крови. 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.

Особые указания

Обострение маниакального состояния и судороги

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

Мидриаз

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

Повышение артериального давления

В единичных случаях отмечался подъём 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 дулоксетина 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 Симбалта® с растительными препаратами, содержащими зверобой (*Hypericum perforatum*), 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 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 Симбалта®, 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 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 изменений 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 Симбалта® 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 «Противопоказания»).

Кровотечения

Сообщалось о нарушениях, связанных с кровотечением, таких как экхимозы, пурпура и кровотечения в желудочно-кишечном тракте, в связи с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), в том числе дулоксетина. Дулоксетин может повышать риск развития послеродовых кровотечений (см. раздел «Применение по время 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 препарата Симбалта® 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 препарат Симбалта®, 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». 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 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»).

Пожилые пациенты

Данные о применении препарата Симбалта® в дозе 120 мг у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством и генерализованным тревожным расстройством ограничены. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов препаратом в максимальных дозах (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

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, большого депрессивного расстройства, 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.

Сахароза

Твердые кишечнорастворимые капсулы препарата Симбалта® содержат сахарозу. Пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы/изомальтазы, не следует принимать препарат Симбалта®.

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на капсулу, то есть практически не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования воздействия на способность водить транспортные средства и управлять механизмами не проводились. Прием препарата Симбалта® может быть связан с седацией и головокружением. Пациентов следует проинструктировать о том, что, если у них возникнет седация или головокружение, они должны избегать потенциально опасных видов деятельности, таких как вождение транспортных средств и управление механизмами.

Форма выпуска

Капсулы кишечнорастворимые 30 мг и 60 мг.

Для дозировки 30 мг:

По 14 капсул в блистер из фольги алюминиевой/ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ. По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. На пачках картонных допускается наличие стикера/стикеров (контроль первого вскрытия).

Для дозировки 60 мг:

По 14 капсул в блистер из фольги алюминиевой/ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. На пачках картонных допускается наличие стикера/стикеров (контроль первого вскрытия).

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и адрес производителя

Произведено:

Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико.

Lilly del Caribe, Inc., 12.6 km 65th Infantry Road, Carolina, 00985 Puerto-Rico

Лилли дель Карибе, Инк., 12.6 км 65-ой Инфантри Роуд, Каролина, 00985 Пуэрто-Рико

Упаковано:

Лилли С.А., Испания.

Lilly S.A., Avdade la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

Лилли С.А., Авда де ла Индустрия, 30, 28108, Алкобендас, Мадрид, Испания

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

тел. +7 (495) 2290 661

адрес электронной почты russia.info@swixxbiopharma.com