

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Депртал, 30 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Депртал, 60 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дулоксетин.

Депртал, 30 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 30 мг дулоксетина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: прессуемый сахар 100 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Депртал, 60 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 60 мг дулоксетина (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: прессуемый сахар 200 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Депртал, 30 мг: круглые двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки имеется гравировка в виде изогнутой линии (∩).

Депртал, 60 мг: круглые двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Депртал применяется 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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Депрессия

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза 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 наблюдается через 2-4 недели после начала лечения.

Чтобы избежать рецидива после достижения ответа на антидепрессивную терапию рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев. У пациентов, положительно отвечающих на терапию дулоксетином, и с повторными эпизодами депрессии в анамнезе, следует рассмотреть вопрос о дальнейшем долгосрочном лечении 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. В случае недостаточного ответа на лечение дозу можно увеличить до 60 мг, что является обычной поддерживающей дозой у большинства пациентов.

У пациентов с сопутствующей депрессией рекомендуемая начальная и поддерживающая доза составляет 60 мг в сутки (см. также рекомендации по дозировке выше).

При проведении клинических исследований была показана эффективность доз до 120 мг в сутки, кроме того, проводилась и оценена безопасность таких дозировок. Поэтому у пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг может быть целесообразным увеличение дозы до 90 мг или 120 мг. Увеличение дозы необходимо проводить 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 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. В клинических исследованиях проводили также 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, которые недостаточно реагируют на 60 мг/сутки, могут отмечаться улучшения при применении более высокой дозы.

Ответ на лечение следует оценивать через 2 месяца. У пациентов с недостаточным начальным ответом улучшение ответа по истечении данного периода времени маловероятно.

Оценку терапевтического ответа следует проводить регулярно (не реже, чем 1 раз в 3 месяца).

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

Начальное лечение: рекомендуемая доза препарата Депртал 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 большей частотой возникновения нежелательных реакций.

Продолжение лечения: эффективность дулоксетина в лечении фибромиалгии была продемонстрирована в плацебо контролируемых исследованиях длительностью до 3-х 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 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 сутки для достижения хорошего результата. Систематическая оценка приема препарата в дозе свыше 120 мг не проводилась. Коррекция дозы для лечения пациентов по другим показаниям в зависимости от возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести при клиренсе креатинина 30-80 мл/мин. Применение препарата Депртал у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Дулоксетин не рекомендуется назначать детям и подросткам до 18 лет, так как данных по его безопасности и эффективности применения у этой возрастной группы недостаточно.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дулоксетину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО);
- Заболевания печени, сопровождающиеся печеночной недостаточностью;
- Тяжелая ХПН (хроническая почечная недостаточность) (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин);
- Одновременный прием мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина, эноксацина);
- Неконтролируемая артериальная гипертензия;
- Некомпенсированная закрытоугольная глаукома;
- Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Обострение маниакального состояния и судороги

Препарат Депртал следует применять с осторожностью 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 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 4.5). При стойком повышении давления на фоне приема дулоксетина следует рассмотреть возможность коррекции дозы или постепенной отмены препарата (см. раздел 4.8). Не следует применять дулоксетин у пациентов с неконтролируемой гипертензией (см. раздел 4.3).

Пожилые пациенты

Данные о применении препарата Депртал в дозе 120 мг у пожилых пациентов с депрессией и генерализованным тревожным расстройством ограничены. Следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов препаратом в максимальных дозах (см. разделы 4.2 и 5.2).

Почечная недостаточность

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

Серотониновый синдром

Как и при применении других серотонинергических препаратов, при лечении дулоксетином может возникать серотониновый синдром, состояние, представляющее потенциальную угрозу для жизни, в особенности при одновременном применении с другими серотонинергическими препаратами (в том числе 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 4.3 и 4.5).

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 дулоксетина 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 (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 дулоксетин, 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 4.8).

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

Болевая форма периферической диабетической нейропатии

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

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 4.6). Рекомендуются 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 4.8. Как правило, реакции, связанные с отменой препарата, проявляются в легкой либо умеренной степени, однако у некоторых пациентов могут протекать тяжело. Симптомы синдрома «отмены» обычно возникают в течение первых нескольких дней после отмены лечения и проходят 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 4.2).

Акатизия/психомоторное возбуждение

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

Лекарственные препараты, содержащие дулоксетин

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 4.8). Большинство из них возникали в течение первых месяцев лечения. Повреждение печени носило, главным образом, гепатоцеллюлярный характер. Дулоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, получающим другие лекарственные средства, которые могут влиять на состояние печени.

Сексуальная дисфункция

Прием СИОЗС/ИОЗСН может сопровождаться симптомами сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Были получены сообщения о длительно продолжающейся сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись после прекращения приема СИОЗС/ИОЗСН.

Дети

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 мощными ингибиторами изофермента CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина в плазме крови. Мощный ингибитор изофермента CYP1A2 флувоксамин (100 мг 1 раз в сутки) 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, опиоидные анальгетики, 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*), венлофаксин или триптаны, трамадол, финидин 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 теофиллина, который является субстратом CYP1A2.

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2D6

Дулоксетин является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6. При приеме дулоксетина в дозе 60 мг 2 раза в сутки вместе с однократным приемом дезипрамина, субстрата изофермента CYP2D6, значения AUC дезипрамина повышались в 3 раза. Одновременный прием дулоксетина (40 мг 2 раза в день) повышал значения AUC толтероидина (2 мг 2 раза в сутки) 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 сутки) 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 Депртал 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.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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, 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 ярость ⁴
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головная боль, сонливость
	часто	головокружение, летаргия, тремор, парестезия
	нечасто	миоклонические судороги, акатизия ⁷ , нервозность, нарушение внимания, дисгевзия, дискинезия, синдром беспокойных ног, снижение качества сна
	редко	серотониновый синдром ⁶ , судороги ¹ , психомоторное возбуждение ⁶ , экстрапирамидные расстройства ⁶
Нарушения со стороны органа зрения	часто	нечёткость зрения
	нечасто	мидриаз, ухудшение зрения
	редко	глаукома
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	часто	шум в ушах ¹
	нечасто	вертиго, боль в ушах

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны сердца	часто	ощущение сердцебиения
	нечасто	тахикардия, наджелудочковая аритмия, в основном фибрилляция предсердий
Нарушения со стороны сосудов	часто	повышение артериального давления ³ , гиперемия (включая «приливы»)
	нечасто	обморок ² , гипертензия ^{3,7} , ортостатическая гипотензия ² , 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 легких ¹⁰ , эозинофильная пневмония ⁶
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	тошнота, сухость во рту
	часто	запор, диарея, боли в животе, рвота, диспепсия, метеоризм
	нечасто	желудочно-кишечные кровотечения ⁷ , гастроэнтерит, отрыжка, гастрит, дисфагия.
	редко	стоматит, запах изо рта, гематохезия, микроскопический колит ⁹
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто	гепатит ³ , повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), острое поражение печени
	редко	печеночная недостаточность ⁶ , желтуха ⁶
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-Джонсона ⁶ , ангионевротический отек ⁶
	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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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 кровотечение ⁶
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	падения ⁸ , утомляемость
	нечасто	боль в груди ⁷ , 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 4.4.
- 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 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 4.2 и 4.4).

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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 дулоксетина (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. Рекомендуются 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX21

Механизм действия

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.

Фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

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

Прием пищи не влияет на величину максимальной концентрации, но увеличивает время ее достижения с 6 часов 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.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (терминальная стадия ХПН (хроническая почечная недостаточность)), 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. Ограничены данные по фармакокинетике дулоксетина у пациентов с легкими и средними нарушениями функции почек.

Печеночная недостаточность

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, период полувыведения был в 2,3 раза длиннее, и значения AUC в 3,7 раза выше. Фармакокинетику дулоксетина не изучали у пациентов с нарушениями печени легкой и тяжелой степени тяжести.

Пол

Фармакокинетические различия были выявлены между мужчинами и женщинами (средний плазменный клиренс дулоксетина у женщин ниже на 50 %), однако эти различия не столь велики, чтобы возникала необходимость в коррекции дозы в зависимости от пола.

Возраст

Фармакокинетические различия были выявлены между молодыми и пожилыми пациентами (≥ 65 лет) (AUC-площадь под кривой «концентрация-время» выше и длительность периода полувыведения препарата больше на 25 % у пожилых пациентов), однако величина этих различий недостаточна для обоснования необходимости корректировок дозы в зависимости от возраста пациента. Рекомендуются соблюдать осторожность при применении дулоксетина пожилыми пациентами.

Лактация

Влияние дулоксетина изучали у 6 женщин в период грудного вскармливания, у которых прошло не менее 12 недель после родов. Дулоксетин обнаруживали в грудном молоке, где его равновесная концентрации составляла около четверти от концентрации в плазме. Количество дулоксетина в грудном молоке составляло около 7 мкг/мл при его приеме в дозе 40 мг 2 раза в сутки. Грудное вскармливание не оказывает влияния на фармакокинетику дулоксетина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Депртал, 30 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Прессуемый сахар (Compressuc MS)

Крахмал кукурузный

Магния стеарат

Кишечнорастворимая оболочка: метакриловая кислота-этилакриловый кополимер (1:1) дисперсионный (30 %) в пересчете на сухое вещество, триэтил цитрат, тальк микронизированный, титана диоксид, симетикон эмульсия

Депртал, 60 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Прессуемый сахар (Compressuc MS)

Крахмал кукурузный

Магния стеарат

Кишечнорастворимая оболочка: метакриловая кислота-этилакриловый кополимер (1:1) дисперсионный (30 %) в пересчете на сухое вещество, триэтил цитрат, тальк микронизированный, титана диоксид, симетикон эмульсия

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистер из комбинированного материала ПА/Ал/ПВХ-алюминиевой фольги.

1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную, имеющую контроль первого вскрытия.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Польша

АО «Адамед Фарма»

ул. М. Адамкевича 6А, 05-152 Чоснув

Тел. +48 22 732 77 00

Факс: +48 22 732 78 00

Адрес электронной почты: adamed@adamed.com.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Россия

ООО «Адамед Раша»

125047, г. Москва, Лесной 4-й пер., д. 4

Тел.: +7 (495) 225-86-26

Адрес электронной почты: adamed.rus@adamed.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.04.2024 № 8240
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата Делпратал[®] доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>