

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Симбалта, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

Симбалта, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дулоксетин

Симбалта, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Симбалта, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые.

Симбалта, 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».

Симбалта, 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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Симбалта показан к применению у взрослых с 18 лет 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

Взрослые

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 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 доз 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 1 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)

Начало лечения: рекомендуемая доза препарата Симбалта 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 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

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам для лечения генерализованного тревожного расстройства рекомендуется начальная доза 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 коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс 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

Рекомендуется применение препарата у пациентов от 18 лет и старше. Дулоксетин не рекомендуется назначать детям до 18 лет в связи с недостаточностью данных по его безопасности и эффективности применения в этой возрастной категории пациентов.

Способ применения

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.

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) (см. раздел 4.4);
- 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 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 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).

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 4.3).

Серотониновый синдром/злокачественный нейролептический синдром

Как и при применении других серотонинергических препаратов, при лечении дулоксетином может возникать серотониновый синдром или злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), 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 ингибиторы моноаминоксидазы (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). Серотониновый синдром в своей наиболее тяжелой форме может напоминать ЗНС, который включает гипертермию, ригидность мышц, повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови, вегетативную нестабильность с возможными быстрыми колебаниями жизненно-важных показателей и изменениями психического статуса.

Если сопутствующее лечение дулоксетином и другими серотонинергическими/нейролептическими 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

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 препарат Симбалта, 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.

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 4.3).

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). Рекомендуется проявлять осторожность при лечении пациентов, принимающих антикоагулянты и (или) лекарственные препараты, влияющие на функции тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные препараты (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 4.8. 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 4.2).

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении препарата Симбалта 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).

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.

Вспомогательные вещества

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.

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. 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 центральную нервную систему (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 трамadolом), 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 лизезолид), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), венлофаксин или триптаны, трамadol, 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 день вместе с однократным приемом дезипрамина, субстрата изофермента CYP2D6, значения AUC дезипрамина повышались в 3 раза. Одновременный приём дулоксетина (40 мг 2 раза в день) повышал значения AUC толтеролина (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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при уровне системного клинического воздействия (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 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.

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

Исследования воздействия на способность водить транспортные средства и управлять механизмами не проводились. Приема 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.

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.

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 ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить 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, 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, судороги, 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.

Частота неизвестна: стрессовая кардиомиопатия (кардиомиопатия Такоцубо).

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.

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://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.

Клиническая эффективность и безопасность

Депрессия

В клинических исследованиях по показанию депрессия участвовало 3158 пациентов (1285 пациенто-лет) с диагнозом, соответствующим критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, издание IV (DSM-IV) для депрессии. Эффективность препарата Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки была продемонстрирована в трех из трех проведенных рандомизированных двойных слепых

плацебо-контролируемых краткосрочных исследований. Эффективность препарата Симбалта в дозах от 60 до 120 мг 1 раз в сутки была продемонстрирована в пяти из семи проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследований.

Препарат Симбалта показал статистическое превосходство перед плацебо, определяемое на основании улучшения суммарного балла по 17-балльной Шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) (включая и эмоциональные, и соматические симптомы депрессии). Частота развития ответа на терапию и ремиссии были также статистически значимо выше при применении препарата Симбалта по сравнению с плацебо.

Тяжелая степень депрессии (исходный показатель HAM-D > 25) наблюдалась только у небольшой доли пациентов, включенных в базовые клинические исследования.

В исследовании профилактики рецидивов пациенты, ответившие на 12-тинедельное краткосрочное открытое лечение препаратом Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки, были рандомизированы для приема препарата Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки или плацебо в течение еще 6 месяцев. Препарат Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки продемонстрировал статистически значимое превосходство по сравнению с плацебо ($p = 0,004$) по основному критерию оценки эффективности - предотвращению рецидива депрессии, определяемому по времени до проявления рецидива. Частота рецидивов составила 17% в группе дулоксетина и 29% в группе плацебо.

В течение 52 недельного плацебо-контролируемого двойного слепого периода лечения у получавших дулоксетин пациентов с рецидивом депрессии период без проявления симптомов был значительно дольше ($p < 0,001$), чем у пациентов, рандомизированных в группу плацебо. Все пациенты, участвовавшие в данном исследовании, ранее ответили на лечение дулоксетином в ходе периода открытой терапии дулоксетином (в течение 28–34 недель) в дозе от 60 до 120 мг/сутки. В течение 52 недельного плацебо-контролируемого двойного слепого периода лечения возвращение симптомов депрессии наблюдалось у 14,4% пациентов, получавших дулоксетин, и 33,1% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$).

Применение препарата Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки у пожилых пациентов с депрессией (≥ 65 лет) изучалось в отдельном исследовании, продемонстрировавшем статистически значимое различие в снижении балла HAM-D17 у пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Переносимость препарата Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки у пожилых пациентов была сопоставимой с переносимостью, наблюдавшейся у более молодых взрослых пациентов. Однако данные по применению у пожилых пациентов препарата Симбалта в максимальной дозе (120 мг в сутки) ограничены. Лечение данной группы пациентов рекомендуется проводить с осторожностью.

Генерализованное тревожное расстройство

По показанию генерализованное тревожное расстройство препарат Симбалта показал статистически значимое превосходство перед плацебо в пяти из пяти проведенных клинических исследований, в том числе в четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследованиях и в исследовании профилактики рецидивов у взрослых пациентов с генерализованным тревожным расстройством.

Эффективность определялась на основании улучшения по суммарному баллу Шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A) и баллу общего функционального нарушения Шкалы оценки инвалидизации Шихана (Sheehan Disability Scale, SDS), а также по частоте развития ответа на терапию и ремиссии.

В исследовании профилактики рецидивов пациенты, ответившие на 6-месячное краткосрочное открытое лечение препаратом Симбалта, были включены в дальнейшее 6-месячное исследование и рандомизированы в группу препарата Симбалта или группу плацебо. Препарат Симбалта в дозах от 60 до 120 мг 1 раз в сутки продемонстрировал статистически значимое превосходство перед плацебо ($p < 0,001$) с точки зрения предотвращения рецидивов, оцениваемого по времени до регистрации рецидива. Частота рецидивов в течение 6-месячного двойного слепого периода последующего наблюдения составляла 14% при применении препарата Симбалта и 42% при применении плацебо.

В исследовании эффективности препарата Симбалта в дозах 30–120 мг (гибкие дозы) 1 раз в сутки у пожилых пациентов (> 65 лет) с генерализованным тревожным расстройством наблюдалось статистически значимое улучшение суммарного балла HAM-A у пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Показатели эффективности и безопасности препарата Симбалта в дозах 30–120 мг 1 раз в сутки у пожилых пациентов с генерализованным тревожным расстройством были похожи на те, что наблюдались в исследованиях с участием более молодых взрослых пациентов. Однако данные по применению у пожилых пациентов препарата Симбалта в максимальной дозе (120 мг в сутки) ограничены. Лечение данной группы пациентов рекомендуется проводить с осторожностью.

Болевая форма периферической диабетической нейропатии

Эффективность препарата Симбалта по показанию болевая форма периферической диабетической нейропатии была установлена в 2-х рандомизированных 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях среди взрослых пациентов (в возрасте от 22 до 88 лет) с применением препарата в фиксированных дозах. Критерием включения в исследование являлось наличие болевой формы периферической диабетической нейропатии в течение как минимум 6 месяцев. Пациенты, удовлетворяющие диагностическим критериям депрессии, не допускались к участию в данных исследованиях. Первичным критерием эффективности был еженедельный средний показатель среднесуточной интенсивности боли, который ежедневно оценивался пациентами в дневнике с помощью 11-балльной шкалы Лайкерта.

В обоих исследованиях прием препарата Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки и 60 мг 2 раза в сутки приводил к значительному снижению боли по сравнению с плацебо. У некоторых пациентов эффект наблюдался уже в первую неделю лечения. Различия по среднему улучшению между двумя группами активного лечения не было значимым. Снижение боли как минимум на 30% отмечалось примерно у 65% пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с 40% пациентов, получавшими плацебо. Снижение боли как минимум на 50% отмечалось у 50% пациентов, получавших дулоксетин, и у 26% пациентов, получавших плацебо. Частота развития клинического ответа (купирование боли на 50% или более) была проанализирована исходя из того, испытывали ли пациенты сонливость в ходе лечения или нет. Среди пациентов, не испытывавших сонливость, клинический ответ наблюдался у 47% пациентов, получавших дулоксетин, и у 27% пациентов, получавших плацебо. Частота клинического ответа у пациентов, испытывавших сонливость, составляла 60% при приеме

дулоксетина и 30% при приеме плацебо. У пациентов, у которых не отмечалось снижение боли на 30% в течение 60 дней лечения, улучшение состояния при последующем лечении было маловероятным.

В открытом долгосрочном неконтролируемом исследовании уменьшение боли у пациентов, ответивших на 8-недельное краткосрочное лечение препаратом Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки, сохранялось в течение дальнейших 6 месяцев, что определялось на основании изменений балла среднесуточной интенсивности боли по Краткому опроснику для оценки боли (Brief Pain Inventory, BPI).

Хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы

Фибромиалгия

Эффективность применения препарата Симбалта для лечения фибромиалгии у взрослых пациентов была установлена в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с фиксированной дозой у взрослых пациентов, отвечающих критериям фибромиалгии по оценке Американской коллегии ревматологов (генерализованная боль в течение 3-х месяцев в анамнезе и боль в 11 и более болевых точках из 18, характерных для фибромиалгии). Одно исследование длилось 3 месяца и включало только женщин. Второе исследование длилось 6 месяцев и включало как женщин, так и мужчин. Примерно 25% участников имели сопутствующий диагноз депрессии. В исследованиях приняли участие в общей сложности 874 пациента, из которых 541 (62%) прошли исследования полностью. Исходный балл боли у пациентов составлял 6,5 по 11-балльной шкале, от 0 (отсутствие боли) до 10 (сильнейшая боль).

Пациенты были рандомизированы в группы препарата Симбалта в дозе 60 мг или 120 мг 1 раз в сутки и в группу плацебо. В 6-месячном исследовании на протяжении первых трех месяцев дополнительно сравнивали препарат Симбалта в дозе 20 мг с плацебо.

Применение препарата Симбалта в дозах 60 мг или 120 мг ежедневно статистически значительно улучшило средние показатели боли в конечной точке по сравнению с исходным уровнем и увеличило долю пациентов, у которых по крайней мере на 50% уменьшилось количество баллов при оценке боли по сравнению с исходным уровнем. Уменьшение боли наблюдалось у пациентов как с сопутствующей депрессией, так и без нее. Однако степень уменьшения боли может быть более выражена у пациентов с сопутствующей депрессией. У некоторых пациентов снижение боли наблюдалось уже на 1-й неделе и сохранялось на протяжении всего исследования.

Улучшение также было продемонстрировано по оценке показателей функционирования пациента (Fibromyalgia Impact Questionnaires — Опросники влияния фибромиалгии) и общему впечатлению пациента об изменении состояния (PGI, Patient Global Impression). Ни одно из исследований не продемонстрировало преимущества дулоксетина в дозе 120 мг по сравнению с дозой 60 мг, при этом более высокая дозировка ассоциировалась с более частыми нежелательными реакциями и преждевременным прекращением лечения.

Дополнительно в отдельном исследовании оценивали целесообразность повышения дозы при отсутствии ответа на терапию препаратом Симбалта в дозе 60 мг/сут. Взрослые пациенты сначала принимали препарат Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки в течение 8-ми недель открытого лечения. Затем пациенты, завершившие эту фазу, были рандомизированы на двойное слепое лечение препаратом Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки или 120 мг 1 раз в сутки. Ответившими на терапию считались пациенты, у которых по окончании 8-ми недель открытой терапии болевые ощущения уменьшились по крайней мере на 30% по

сравнению с исходным уровнем. При отсутствии ответа на лечение в первые 8 недель вероятность улучшения при дальнейшем двойном слепом лечении в группе пациентов, получавших препарат Симбалта в дозе 120 мг, не отличалась от таковой в группе пациентов, получавших препарат Симбалта в дозе 60 мг.

Хронический болевой синдром в нижних отделах спины

Эффективность применения препарата Симбалта у взрослых пациентов с хроническим болевым синдромом в нижних отделах спины оценивалась в двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях продолжительностью 13 недель и одном исследовании продолжительностью 12 недель. Результаты двух из трех проведенных исследований продемонстрировали эффективность препарата Симбалта при лечении хронического болевого синдрома в нижних отделах спины. У пациентов, принимавших участие в исследованиях не наблюдалось симптомов радикулопатии или стеноза позвоночного канала.

В одном из двух 13-ти недельных исследований приняли участие 236 взрослых пациентов (115 получали препарат Симбалта, 121 — плацебо), из них 182 (77%) завершили 13-недельную фазу лечения. После 7-ми недель лечения пациентам из группы препарата Симбалта, у которых наблюдалось снижение среднесуточной боли менее чем на 30% и способных переносить дозу 60 мг 1 раз в сутки, дозировка препарата Симбалта была увеличена до 120 мг 1 раз в день на оставшийся период исследования. Средняя исходная оценка боли у пациентов составляла 6 баллов по числовой оценочной шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (сильнейшая боль). После 13-ти недель лечения у пациентов, принимавших препарат Симбалта в дозе 60–120 мг/сут, показатель боли значительно уменьшился по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Рандомизация была стратифицирована по исходному статусу применения пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Анализ подгрупп не выявил различий в результатах лечения в зависимости от применения НПВП.

В другом 13-недельном исследовании 404 пациента были рандомизированы для получения фиксированных доз препарата Симбалта 1 раз в сутки или плацебо (59 пациентов получали препарат Симбалта в дозе 20 мг, 116 — в дозе 60 мг, 112 — в дозе 120 мг, 117 пациентов получали плацебо), из них 267 (66%) пациентов полностью завершили исследование. После 13-ти недель лечения ни одна из трех дозировок препарата Симбалта не показала статистически значимого преимущества в уменьшении боли по сравнению с плацебо.

В 12-недельном исследовании 401 пациент был рандомизирован для приема фиксированной дозы препарата Симбалта 60 мг 1 раз в сутки или плацебо (N = 198 и N = 203 соответственно), из них 303 (76%) пациента прошли исследование полностью. Средняя исходная оценка боли у пациентов составляла 6 баллов по числовой оценочной шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (сильнейшая боль). После 12-ти недель лечения у пациентов, принимавших препарат Симбалта в дозе 60 мг, показатель боли значительно уменьшился по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Остеоартроз коленного сустава

Эффективность применения препарата Симбалта у взрослых пациентов с хронической болью, вызванной остеоартритом, оценивалась в двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях продолжительностью 13 недель. Все пациенты в обоих исследованиях отвечали клиническим и рентгенографическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) для

классификации идиопатического остеоартрита коленного сустава. Рандомизация была стратифицирована по исходному статусу применения пациентами НПВП.

В обоих исследованиях пациенты, получавшие препарат Симбалта, начинали лечение с дозы 30 мг 1 раз в сутки в течение 1 недели. После 1-й недели дозу препарата Симбалта увеличивали до 60 мг 1 раз в сутки. После 7-ми недель лечения препаратом Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки в одном из исследований пациентам с субоптимальным ответом на терапию (< 30% уменьшения боли) и переносящим препарат Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки дозу увеличивали до 120 мг 1 раз в сутки. При этом во втором исследовании все пациенты, независимо от их ответа на терапию через 7 недель, были повторно рандомизированы для продолжения приема препарата Симбалта в дозе 60 мг 1 раз в сутки или увеличения дозы до 120 мг 1 раз в сутки на оставшийся период исследования. Пациенты в группах лечения плацебо в обоих исследованиях получали плацебо в течение всего периода проведения исследований. В обоих исследованиях анализ эффективности проводился путем сравнения комбинированных данных, полученных в группах препарата Симбалта в дозе 60 мг и 120 мг 1 раз в сутки, с данными группы плацебо.

В первом исследовании приняли участие 256 пациентов (128 получали препарат Симбалта, 128 — плацебо), из них 204 (80%) пациента прошли исследование полностью. Средняя исходная оценка боли у пациентов составляла 6 баллов по числовой оценочной шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (самая сильная боль). После 13-ти недель лечения у пациентов, принимавших препарат Симбалта, показатель боли значительно уменьшился по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Анализ подгрупп не выявил различий в результатах лечения в зависимости от применения НПВП.

Во втором исследовании принял участие 231 пациент (111 получали препарат Симбалта, 120 — плацебо), из них 173 (75%) пациента прошли исследование полностью. Средний исходный уровень боли у пациентов составлял 6 баллов по цифровой оценочной шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (самая сильная боль). После 13-ти недель лечения у пациентов, принимавших препарат Симбалта, не наблюдалось значимо большего уменьшения показателя боли по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Дети

Дулоксетин не изучался у пациентов в возрасте младше 7 лет.

Депрессия

Два рандомизированных двойных слепых параллельных клинических исследования проводились с участием 800 пациентов с депрессией в возрасте от 7 до 17 лет. Эти два исследования включали 10-недельную краткосрочную фазу с контролем плацебо и активным препаратом контроля (флуоксетин) с последующим шестимесячным периодом продленного лечения с активным препаратом контроля. Ни группа дулоксетина (30–120 мг), ни группа активного препарата контроля (флуоксетин в дозе 20–40 мг) в статистическом отношении не отличались от группы плацебо по изменению суммарного балла Пересмотренной шкалы оценки депрессии у детей (Children's Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R) от исходного уровня до конечной точки. Частота прекращения лечения по причине нежелательных явлений была выше у пациентов, принимающих дулоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими флуоксетин, главным образом из-за тошноты. В течение 10-недельного краткосрочного периода лечения отмечались случаи суицидального поведения (дулоксетин 0/333 [0 %], флуоксетин 2/225 [0,9 %], плацебо 1/220

[0,5 %]). На протяжении всего 36-недельного периода исследования у 6 из 333 пациентов, изначально рандомизированных для приема дулоксетина, и у 3 из 225 пациентов, изначально рандомизированных для приема флуоксетина, отмечалось суицидальное поведение (частота, скорректированная по длительности воздействия: 0,039 явления на пациенто-год для дулоксетина и 0,026 для флуоксетина). Кроме того, у одного пациента, переведенного с приема плацебо на прием дулоксетина, отмечалось суицидальное поведение при приеме дулоксетина.

Генерализованное тревожное расстройство

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось с участием 272 пациентов в возрасте 7–17 лет с генерализованным тревожным расстройством. Исследование включало 10-недельную плацебо-контролируемую краткосрочную фазу с последующим 18-недельным периодом продленного лечения. В данном исследовании использовался режим с гибкими дозами препарата для возможности медленного увеличения дозы с 30 мг 1 раз в сутки до более высокой (максимум 120 мг 1 раз в сутки). При лечении дулоксетином наблюдалось статистически значимо большее купирование симптомов генерализованного тревожного расстройства, определяемое по показателю Шкалы оценки тревоги у детей (Pediatric Anxiety Rating Scale, PARS) для генерализованного тревожного расстройства (среднее различие между группами дулоксетина и плацебо: 2,7 балла [95% ДИ 1,3–4,0]) после 10-ти недель лечения. Стойкость эффекта не оценивалась. Не наблюдалось статистически значимого различия по частоте отмены лечения вследствие развития нежелательных явлений между группами дулоксетина и плацебо в течение 10-недельной краткосрочной фазы лечения. У двух пациентов, переведенных с приема плацебо на прием дулоксетина после краткосрочной фазы, отмечалось суицидальное поведение на фоне приема дулоксетина в течение фазы продленного лечения. Заключение об общем соотношении пользы и риска в данной возрастной группе сделано не было.

Фибромиалгия

Было проведено одно исследование с участием пациентов детского возраста с ювенильным синдромом первичной фибромиалгии, в котором группа, получавшая лечение дулоксетином, не отличалась от группы плацебо по первичному критерию оценки эффективности. Поэтому данные об эффективности в этой популяции пациентов детского возраста отсутствуют. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование дулоксетина было проведено при участии 184 подростков в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст 15,53 года) с ювенильным синдромом первичной фибромиалгии. В данном исследовании был предусмотрен 13-недельный двойной слепой период, в рамках которого пациенты были рандомизированы для получения дулоксетина в дозах 30 мг/60 мг или плацебо 1 раз в сутки. При приеме дулоксетина не наблюдалось эффективности в отношении уменьшения боли согласно определению с помощью первичного критерия оценки, усредненного балла Краткого опросника для оценки боли (Brief Pain Inventory, BPI): среднеквадратичное среднее изменение усредненного балла BPI от исходного показателя на неделе 13 составляло –0,97 в группе плацебо и –1,62 в группе, получавшей дулоксетин в дозе 30/60 мг ($p = 0,052$). Результаты по безопасности в данном исследовании соответствовали установленному профилю безопасности дулоксетина.

Европейское агентство лекарственных средств отложило исполнение обязательства по предоставлению результатов исследований препарата Симбалта во всех подгруппах

детской популяции при лечении депрессии, болевой формы диабетической нейропатии и генерализованного тревожного расстройства.

5.2. Фармакокинетические свойства

Дулоксетин обширно метаболизируется окислительными ферментами (CYP1A2 и полиморфными CYP2D6) с последующим конъюгированием. 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 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.

Биотрансформация

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.

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/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. Рекомендуется 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.

Лактация

Влияние дулоксетина изучалось у 6 женщин в периоде лактации, у которых прошло не менее 12-ти 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 2 раза в день его количество в грудном молоке составляет около 7 мкг/мл. Лактация не оказывает влияния на фармакокинетику дулоксетина.

Дети

Фармакокинетика дулоксетина у детей в возрасте от 7 до 17 лет с депрессией после перорального приема в дозах от 20 до 120 мг 1 раз в сутки была описана с помощью анализов популяционного моделирования на основании данных из 3-х исследований. Спрогнозированная по модели плазменная концентрация дулоксетина в равновесном состоянии у пациентов детского возраста была в основном в пределах диапазона концентрации, наблюдаемой у взрослых пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

Дулоксетин не был генотоксичным в стандартном наборе исследований и не был канцерогенным в исследованиях на крысах. Многоядерные клетки наблюдались в печени в отсутствии других гистопатологических изменений в исследовании канцерогенности на крысах. Лежащий в основе этого механизм и клиническая значимость не установлены. У самок мышей, получавших дулоксетин в течение 2 лет, была повышена частота возникновения гепатоцеллюлярных аденом и карцином только при высокой дозе (144 мг/кг/сутки), но они считались следствием индукции микросомальных ферментов печени. Значимость этих данных у мышей для людей неизвестна. У самок крыс, получавших

дулоксетин (45 мг/кг/сутки) до и в течение периода спаривания, а также на ранних этапах беременности, наблюдалось снижение потребления пищи и массы тела у матерей, нарушения эстрального цикла, снижение количества живорожденных детенышей и показателей выживания потомства, а также замедление роста потомства при уровне системного воздействия, причем, согласно оценке, большинство случаев возникало при максимальном клиническом уровне воздействия (AUC). В исследовании эмбриотоксичности на кроликах более высокая частота врожденных патологий сердечно-сосудистой системы и скелета наблюдалась при уровне системного воздействия ниже максимального клинического уровня воздействия (AUC). Никаких врожденных патологий не наблюдалось в другом исследовании, в котором изучалась более высокая доза другой соли дулоксетина. В исследованиях пренатальной/постнатальной токсичности на крысах дулоксетин вызывал нежелательные поведенческие эффекты у потомства при экспозиции ниже максимального клинического уровня воздействия (AUC).

В исследованиях на неполовозрелых крысах было выявлено кратковременное воздействие на нейроповедение, а также значительное снижение массы тела и потребления пищи, индукция ферментов печени и вакуолизация клеток печени при 45 мг/кг/сутки. Общий профиль токсичности дулоксетина у неполовозрелых крыс был сходным с профилем у взрослых крыс. Дозой, не вызывающей развития нежелательных эффектов, была определена доза 20 мг/кг/сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Симбалта, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

гипромеллоза

сахароза

сахар гранулированный

тальк

гипромеллозы ацетата сукцинат

триэтилцитрат

краситель белый (титана диоксид, гипромеллоза)

Оболочка капсулы: индигокармин, титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин, зеленые чернила TekPrint™ SB-4028.

Симбалта, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

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 желтый, белые чернила TekPrint™ SB-0007P.

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 30°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

Симбалта, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

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).

Симбалта, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

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).

Не все фасовки могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

тел. +7 (495) 2290 661

адрес электронной почты russia.info@swixxbiopharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

тел. +7 (495) 2290 661

адрес электронной почты russia.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ) – 20 апреля 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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