

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДЕПРАТАЛ®**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Депратал®

Международное непатентованное наименование: дулоксетин

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

Действующее вещество: дулоксетина гидрохлорид 34,36 мг/68,72 мг (в пересчете на дулоксетин 30 мг/60 мг).

Вспомогательные вещества: прессуемый сахар (Compressus MS) – 100,00 мг/200,00 мг, крахмал кукурузный – 14,14 мг/28,28 мг, магния стеарат – 0,75 мг/1,50 мг.

Кишечнорастворимая оболочка: метакриловая кислота-этилакриловый кополимер (1:1) дисперсионный (30 %) в пересчете на сухое вещество – 9,0 мг/16,0 мг, триэтилцитрат – 1,35 мг/2,40 мг, тальк микронизированный – 2,69 мг/4,80 мг, титана диоксид – 0,39 мг/0,68 мг, симетикон эмульсия – q.s./q.s.

Описание

Круглые двояковыпуклые покрытые пленочной оболочкой таблетки белого или почти белого цвета. На одной стороне таблетки имеется гравировка в виде изогнутой линии (∩) для дозировки 30 мг и без нее – для дозировки 60 мг.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант.

Код АТХ: N06AX21

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дулоксетин является антидепрессантом, ингибитором обратного захвата серотонина (5 HT) и норадреналина (NA), и слабо подавляет захват дофамина, не обладая значимым сродством к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам.

Механизм действия дулоксетина при лечении депрессии заключается в подавлении обратного захвата серотонина и норадреналина, в результате чего повышается серотонинергическая и норадренергическая нейротрансмиссия в центральной нервной системе (ЦНС).

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

Фармакокинетика

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

Всасывание

Дулоксетин хорошо всасывается при 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.

Метаболизм

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.

Выведение

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

Отдельные группы пациентов

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. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении дулоксетина пожилыми пациентами.

Нарушение функции почек

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.

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, 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.

Грудное вскармливание

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 концентрация 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.

Показания к применению

- Депрессия;
- Генерализованное тревожное расстройство;
- Болевая форма периферической диабетической нейропатии;
- Хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы (в том числе обусловленный фибромиалгией, хронический болевой синдром в нижних отделах спины и при остеоартрозе коленного сустава).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ;
- 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;
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Детский возраст до 18 лет.

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).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Фертильность

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

Беременность

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

В США и Европе были проведены два наблюдательных исследования результаты которых показали, что при приеме дулоксетина женщинами в первом триместре беременности риск возникновения серьезных врожденных пороков развития у плода не повышается. При этом в отношении специфических пороков развития, таких как пороки сердца, определенных результатов получено не было.

В европейском исследовании применение дулоксетина у беременных женщин на поздних сроках беременности (после 20 недели гестации) было связано с повышением риска преждевременных родов (риск повышался не более, чем в 2 раза, что соответствует примерно 6 дополнительным случаям развития преждевременных родов на 100 женщин, получавших дулоксетин на поздних сроках беременности). Большинство случаев преждевременных родов были на 35 и 36 неделях беременности. В исследовании, проведенном в США, подобная закономерность не наблюдалась.

Данные исследования, проведенного в США, свидетельствуют о повышенном риске послеродового кровотечения (менее, чем в 2 раза) у женщин, после применения дулоксетина за месяц до родов, по сравнению с женщинами, не принимавшими дулоксетин за месяц до предполагаемых родов.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) во время беременности, особенно на поздних сроках, может увеличить риск персистирующей легочной гипертензии у новорожденных. Несмотря на отсутствие исследований по изучению взаимосвязи персистирующей легочной гипертензии новорожденных и применения СИОЗС, потенциальный риск нельзя исключать, учитывая механизм действия дулоксетина (ингибирование обратного захвата серотонина).

Как и в случае назначения других серотонинергических препаратов, синдром «отмены» может

наблюдаться у новорожденных при применении дулоксетина матерью на позднем сроке беременности.

Синдром «отмены» включает следующие симптомы: пониженное артериальное давление, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, трудности с кормлением, респираторный дистресс-синдром, судороги. Большинство синдромов 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. Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае наступления или планирования беременности в период лечения препаратом Депртал®, им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу.

Период грудного вскармливания

Дулоксетин проникает в грудное молоко в незначительных количествах. Младенец получает около 0,14% дозы, полученной матерью. Тем не менее, поскольку нет данных о безопасности применения дулоксетина у грудных младенцев, кормление грудью во время лечения дулоксетином не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая.

Депрессия

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. В клинических исследованиях оценивалась безопасность 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 рекомендуемую 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.

После достижения ответа на проводимую терапию рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев, чтобы избежать рецидива.

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 большой 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 печени

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

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.

Дети

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

Отмена терапии

Следует избегать резкого прекращения приема препарата. При прекращении лечения дулоксетином дозу следует уменьшать постепенно в течение периода от 1 до 2 недель, чтобы снизить риск развития синдрома «отмены». Если после снижения дозы или после прекращения лечения возникают выраженные симптомы синдрома «отмены», можно рассмотреть продолжение приема ранее назначенной дозы. Впоследствии врач может продолжить постепенное уменьшение дозы, но еще более постепенно.

Побочное действие

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

Нежелательные реакции, наблюдаемые в ходе клинических исследований и сообщаемые по опыту пострегистрационного применения, подробно описаны ниже.

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (не может быть оценена на основании доступных данных). В каждом классе системы органов нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Нечасто: ларингит.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактическая реакция, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Редко: гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: снижение аппетита;

Нечасто: гипергликемия (особенно часто отмечалась у пациентов с сахарным диабетом);

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

Нарушения психики:

Часто: бессонница, агитация, снижение либидо, тревога, нарушение оргазма, необычные сновидения;

Нечасто: суицидальные мысли^{5,7}, нарушения сна, бруксизм, дезориентация, апатия;

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

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль, сонливость;

Часто: головокружение, летаргия, тремор, парестезия.

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

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

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: нечеткость зрения;

Нечасто: мидриаз, ухудшение зрения;

Редко: глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Часто: шум в ушах¹;

Нечасто: вертиго (головокружение), боль в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

Часто: ощущение сердцебиения;

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

Нарушения со стороны сосудов:

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

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

Редко: гипертонический криз^{3,6}.

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

Часто: зевота;

Нечасто: чувство стеснения в горле, носовое кровотечение;

Редко: интерстициальная болезнь легких¹⁰, эозинофильная пневмония⁶.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота, сухость во рту;

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

Нечасто: желудочно-кишечное кровотечение⁷, гастроэнтерит, отрыжка, гастрит, дисфагия;

Редко: стоматит, запах изо рта, гематоchezия (кровянистый стул), микроскопический колит⁹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: гепатит³, повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза), 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, реакция

фотосенсибилизации, повышенная склонность к образованию синяков;

Редко: синдром Стивенса-Джонсона⁶, ангионевротический отек⁶;

Очень редко: кожный васкулит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: скелетно-мышечные боли, мышечный спазм;

Нечасто: мышечное напряжение, мышечные судороги;

Редко: тризм (спазм жевательных мышц).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

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

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

Редко: аномальный запах мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Часто: эректильная дисфункция, нарушение самызвержения, задержка самызвержения;

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

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: падения⁸, утомляемость;

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

Лабораторные и инструментальные данные:

Часто: снижение массы тела;

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

Редко: повышение концентрации холестерина в крови.

- 1 После прекращения терапии также сообщалось о судорогах и звоне в ушах.
- 2 Случаи ортостатической гипотензии и синкопе отмечались в начале терапии.
- 3 См. раздел «Особые указания»
- 4 Случаи агрессии и ярости отмечались особенно в начале терапии дулоксетином или после прекращения терапии.
- 5 Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения были зарегистрированы во время терапии дулоксетином или сразу после завершения.
- 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 наблюдались у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).

⁹ Оценочная частота на основании данных всех клинических исследований.

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

Описание некоторых нежелательных явлений

Прекращение приема дулоксетина (особенно резкое) обычно приводит к возникновению синдрома «отмены», включающего следующие симптомы: головокружение, сенсорные нарушения (в том числе парестезия или ощущения, подобные поражению электрическим током, особенно в области головы), нарушения сна (включая бессонницу и необычные (яркие) сновидения), слабость, сонливость, агитацию или тревогу, тошноту и/или рвоту, тремор, головную боль, миалгию, раздражительность, диарею, гипергидроз и вертиго.

Как правило, при приеме СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) эти явления имеют слабую или умеренную степень выраженности и ограниченный характер, однако у некоторых пациентов эти явления могут быть более тяжелыми и/или длительными. Поэтому при отсутствии необходимости в дальнейшей терапии дулоксетином рекомендуется проводить постепенное снижение дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

В 3-х клинических исследованиях (до 12 недель) при приеме дулоксетина у пациентов с болевой формой периферической диабетической нейропатии наблюдалось незначительное увеличение глюкозы в крови натощак. При этом концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA1c), как у принимавших дулоксетин, так и в группе плацебо оставалась стабильной. При продлении этих исследований (до 52 недель) было отмечено некоторое увеличение концентрации HbA1c, и в группе пациентов, получавших дулоксетин, и в группе пациентов, получавших обычную терапию, однако в группе пациентов, получавших дулоксетин повышение 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, получавших дулоксетин, не отличалась от данного показателя в группе плацебо. Клинически значимых различий между показателями интервалов QT, PR, QRS или QTcB в группе пациентов, принимавших дулоксетин, и в группе плацебо не выявлено.

Передозировка

Симптомы

Известно о случаях передозировки в клинических исследованиях с одномоментным приемом внутрь дозы дулоксетина 5400 мг как одного, так и в сочетании с другими лекарственными препаратами. Имели место некоторые случаи летального исхода, 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. Признаки и симптомы передозировки (только дулоксетин или в сочетании с другими лекарственными средствами) включали сонливость, кому, серотониновый синдром, клонические судороги, рвоту и тахикардию.

Лечение

Специфический антидот неизвестен, однако, при возникновении серотонинового синдрома возможно коррекционное лечение ципрогептадином и применение методов нормализации

температуры тела. Следует обеспечить приток свежего воздуха. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и основных показателей жизнедеятельности, наряду с проведением соответствующего симптоматического и поддерживающего лечения. Промывание желудка может быть показано, если оно выполняется вскоре после приема внутрь дулоксетина, либо в рамках симптоматического лечения. В целях ограничения всасывания может быть применен активированный уголь.

Дулоксетин имеет большой объем распределения, поэтому эффективность форсированного диуреза, гемоперфузии и обменной перфузии представляется сомнительной.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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, должно пройти не менее 5 дней после прекращения приема дулоксетина до начала приема ИМАО.

Не следует одновременно применять дулоксетин и селективные ИМАО обратимого действия, такие как моклобемид.

Антибиотик линезолид является неселективным ИМАО обратимого действия и не следует назначать пациентам, получающим дулоксетин.

Ингибиторы изофермента CYP1A2

В связи с тем, что изофермент CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременное применение дулоксетина с потенциальными ингибиторами изофермента CYP1A2 может привести к повышению концентрации дулоксетина в плазме крови. Флувоксамин, являющийся мощным ингибитором CYP1A2, в дозировке 100 мг 1 раз в сутки снижал средний плазменный клиренс дулоксетина примерно на 77% и увеличивал значения AUC_{0-t} в 6 раз. Поэтому дулоксетин не следует применять в комбинации с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2, такими как флувоксамин. Следует соблюдать осторожность и рассмотреть применение меньших доз при назначении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, некоторыми хинолоновыми антибиотиками).

Лекарственные препараты, влияющие на ЦНС

Риск одновременного применения дулоксетина с другими препаратами, действующими на ЦНС, систематически не изучали, за исключением случаев, описанных в этом разделе. Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина вместе с другими лекарственными препаратами или средствами, влияющими на ЦНС, особенно с теми, которые имеют схожий механизм действия, включая алкоголь и седативные лекарственные средства (например, бензодиазепины, опиоидные анальгетики, антипсихотические средства, 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 одновременно с серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, ИОЗСН, трициклические антидепрессанты (кломипрамин или amitриптилин), ИМАО (например, моклобемид или линезолид), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), венлафаксин или триптаны, трамадол, финидин и триптофан.

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP1A2

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

Лекарственные 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 сутки) повышал AUC толтеродина (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 преимущественно метаболизируются изоферментом CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты, такие как нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особенно если они имеют узкий терапевтический индекс (такие как флекаинид, пропafenон и метопролол).

Ингибиторы изофермента CYP2D6

Так как изофермент CYP2D6 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременное применение дулоксетина с потенциальными ингибиторами изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентрации 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

Следует проявлять осторожность при одновременном применении дулоксетина и антикоагулянтов или антитромботических препаратов из-за потенциально повышенного риска кровотечения, связанного с фармакодинамическим взаимодействием. Кроме того, было отмечено увеличение значений МНО (международного нормализованного отношения), когда дулоксетин принимали одновременно с варфарином. Тем не менее, одновременное применение дулоксетина и варфарина в стабильных условиях у здоровых добровольцев в рамках клинического исследования фармакологии не привело к клинически значимому изменению показателя МНО от среднего или изменения фармакокинетики R- или S- изомера варфарина.

Антациды и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

Совместное применение дулоксетина с антацидами, содержащими алюминий и магний, или дулоксетина с фамотидином не оказывало существенного влияния на степень абсорбции дулоксетина при применении дозы 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 крови

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

Особые указания

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 соблюдать осторожность при назначении препарата Депртал[®] пациентам с повышенным внутриглазным давлением или лицам с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

Повышение артериального давления

В единичных случаях отмечалось повышение артериального давления в период лечения дулоксетином. Это может быть связано с норадренергическим действием дулоксетина. Регистрировались случаи гипертонического криза в связи с приемом дулоксетина, особенно у пациентов с уже имеющейся гипертензией. Поэтому у пациентов с артериальной гипертензией и/или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется мониторинг артериального давления, особенно в течение первого месяца лечения. Дулоксетин следует принимать с осторожностью пациентам, состояние которых может быть осложнено вследствие увеличения частоты сердечных сокращений или повышения артериального давления. Следует также проявлять осторожность, когда дулоксетин принимается с лекарственными средствами, которые могут нарушать его метаболизм. Для пациентов, у которых наблюдается стойкое повышение артериального давления во время приема дулоксетина, следует рассмотреть возможность коррекции дозы, либо постепенное прекращение приема лекарственного препарата. Пациентам с неконтролируемой гипертензией не следует принимать дулоксетин.

Серотониновый синдром

Как и в случае с другими серотонинергическими препаратами, серотониновый синдром, потенциально опасное для жизни состояние, может возникать при лечении дулоксетином, особенно при одновременном применении с другими серотонинергическими средствами, включая СИОЗС, ИОЗСН, трициклические антидепрессанты или триптаны и препаратами, которые нарушают метаболизм серотонина, такие как ИМАО, или антипсихотическими препаратами или другими антагонистами дофамина, которые могут влиять на системы серотонинергической нейротрансмиссии.

Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кому), расстройства 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 совместная терапия дулоксетином и другими серотонинергическими препаратами, которые могут влиять на системы серотонинергической и/или дофаминергической нейротрансмиссии, клинически показана, рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациента, особенно в начале лечения и при повышении дозы.

*Зверобой (*Hypericum perforatum*)*

Нежелательные реакции могут быть более распространены при одновременном применении дулоксетина и растительных препаратов, содержащих зверобой (*Hypericum perforatum*).

Суицидальное поведение

Большое депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство: во время депрессии повышается риск возникновения мыслей о суициде, нанесения себе повреждений и

суицида (суицидальное поведение).

Эта опасность сохраняется до тех пор, пока у пациента не произойдет значительная ремиссия.

Поскольку улучшение не может произойти в течение первых нескольких недель лечения или дольше, следует внимательно наблюдать за состоянием пациентов, пока не произойдет улучшение состояния. Общий клинический опыт показывает, что риск суицида может увеличиться на ранних стадиях выздоровления.

Другие психические состояния, для лечения которых назначают дулоксетин, могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать большому депрессивному расстройству. Поэтому при лечении пациентов с другими психическими состояниями следует соблюдать такие же меры предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Установлено, что пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или пациенты, у которых наблюдаются мысли о суициде до начала лечения, подвержены большему риску появления мыслей о суициде или суицидального поведения.

Пациенты из этой группы требуют тщательного наблюдения во время 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, получавших антидепрессанты, по сравнению с пациентами той же возрастной группы, получавшими плацебо.

Случаи появления мыслей о суициде и суицидального поведения отмечались в ходе терапии дулоксетином или вскоре после отмены терапии.

На ранних этапах лечения, а также после изменений дозы необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов, в особенности тех, которые относятся к группе высокого риска. Пациенты (и их опекуны) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любое клиническое ухудшение, суицидальное поведение или мысли о суициде и необычные изменения в поведении и немедленно обратиться за медицинской помощью, если появятся эти симптомы.

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.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Дулоксетин не следует применять при лечении детей и подростков в возрасте до 18 лет. Суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли), враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались в клинических исследованиях среди детей и подростков, получавших антидепрессанты, по сравнению с группой плацебо. Долгосрочные данные, оказывающие влияние на рост, созревание, когнитивное и поведенческое развитие отсутствуют.

Кровотечения

Имеются сообщения об аномалиях кровотечения, таких как экхимозы, пурпура и желудочно-кишечные кровотечения, в связи с применением СИОЗС и ИОЗСН, включая дулоксетин. Дулоксетин может повышать риск развития послеродовых кровотечений. Рекомендуется проявлять осторожность при лечении пациентов, принимающих антикоагулянты и/или лекарственные препараты, влияющие на функции тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные препараты или ацетилсалициловую кислоту), и пациентов со

склонностью к кровотечениям в анамнезе.

Гипонатриемия

При применении дулоксетина отмечались случаи гипонатриемии, в том числе со снижением натрия в сыворотке ниже 110 ммоль/л. Гипонатриемия может быть вызвана синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Большинство случаев гипонатриемии отмечались у пожилых пациентов, особенно в сочетании с изменением водного баланса в недавнем анамнезе или с предрасположенностью к такому изменению. Следует проявлять осторожность у пациентов с повышенным риском развития гипонатриемии, например, пожилых пациентов, у пациентов с циррозом печени, 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 примерно у 45% пациентов, получавших дулоксетин, и у 23% пациентов, принимавших плацебо.

Риск появления симптомов синдрома «отмены», наблюдаемого при прекращении приема СИОЗС и ИОЗСН, может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность приема и дозу препарата, а также скорость снижения дозы. Наиболее распространенные реакции перечислены в разделе «Побочное действие». Как правило, реакции, связанные с отменой препарата, проявляются в легкой или умеренной степени, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Обычно они возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения и проходят сами в течение 2 недель, хотя у некоторых людей они могут сохраняться дольше (2-3 месяца и более). В очень редких случаях симптомы синдрома «отмены» развивались у пациентов, случайно пропустивших дозу. Поэтому рекомендуется при прекращении лечения дозу дулоксетина снижать постепенно в течение не менее 2 недель в соответствии с потребностями пациента.

Пожилые пациенты

Данные о применении препарата Депртал[®] в дозе 120 мг у пожилых пациентов с основным депрессивным расстройством и генерализованным тревожным расстройством ограничены. Поэтому следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов в максимальных дозах.

Акатизия/психомоторное возбуждение

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

Лекарственные препараты, содержащие дулоксетин

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

Гепатит / повышение активности печеночных ферментов

В связи с приемом дулоксетина регистрировались случаи повреждения печени, в том числе сильное повышение концентрации ферментов печени (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы), гепатита и желтухи. Большинство из этих случаев возникали в

течение первых месяцев лечения. Поражение 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. Были получены сообщения о длительно продолжающейся сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись после прекращения приема СИОЗС/ИОЗСН.

Сахар

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой препарата Депратал® содержат прессуемый сахар, включая сахарозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы/изомальтазы, не должны принимать лекарственный препарат Депратал®.

Нарушения функции почек

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

На фоне приема дулоксетина могут наблюдаться седация, сонливость и другие побочные эффекты. В связи с этим пациентам, принимающим дулоксетин, следует проявлять осторожность при управлении опасными механическими средствами, в том числе автомобилем.

Форма выпуска

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг и 60 мг.

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.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Адамед Фарма»

ул. М. Адамкевича 6А, 05-152 Чоснув, Польша.

Производитель

АО «Адамед Фарма»

ул. Маршала Юзефа Пилсудского 5, 95-200 Пабянице, Польша.

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Адамед Раша», Россия

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

Тел.: +7 (495) 225-86-26.

Генеральный директор

ООО «Адамед Раша»



Соловьев Н.Ю.