

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дулоксента, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

Дулоксента, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дулоксетин.

Дулоксента, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

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

Дулоксента, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахара (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые.

Дулоксента, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус капсулы белого цвета, крышечка капсулы темно-синего цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена маркировка 30. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

Дулоксента, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус капсулы желтовато-зеленого цвета, крышечка капсулы темно-синего цвета. На корпусе капсулы черными чернилами нанесена маркировка 60. Содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дулоксента показан к применению у взрослых в возрасте от 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

Депрессия

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг один раз в сутки, вне зависимости от приема пищи. В клинических исследованиях была проведена оценка безопасности применения доз от 60 мг до максимальной дозы 120 мг в сутки. Тем не менее, никаких клинических подтверждений того, что у пациентов, не отвечающих на начальную рекомендованную дозу, отмечались какие-либо улучшения при увеличении дозы, получено не было.

Ответ на терапию обычно отмечается через 2–4 недели после начала лечения. Во избежание рецидива после достижения ответа на терапию антидепрессантами 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 мг до 120 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая начальная доза у пациентов с генерализованным тревожным расстройством составляет 30 мг в сутки, вне зависимости от времени приема пищи. У пациентов с недостаточным ответом на терапию возможно увеличение дозы до 60 мг в сутки (обычная поддерживающая доза 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 в сутки, кроме того, проводилась оценка таких дозировок с точки зрения безопасности. Поэтому у пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг в сутки может быть целесообразным увеличение суточной дозы до 90 мг или 120 мг. Увеличение дозы должно проводиться на основании клинического ответа и переносимости.

Во избежание рецидива после достижения ответа на терапию рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев.

Болевая форма периферической диабетической нейропатии

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг один раз в сутки, вне зависимости от времени приема пищи. Во время клинических исследований также проводили оценку безопасности применения доз от 60 мг в сутки до максимальной дозы 120 мг в сутки, разделенных на равные дозы. Концентрация дулоксетина в плазме крови характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Поэтому у некоторых пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг в 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 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 Дулоксента составляет 60 мг один раз в сутки. Терапию можно начинать с дозы 30 мг в течение одной недели, чтобы позволить пациентам адаптироваться к препарату перед повышением дозы до 60 мг один раз в сутки. Доказательства того, что более высокие дозы предоставляют

дополнительное преимущество, отсутствуют даже у пациентов, которые не отвечают на терапию препаратом в дозе 60 мг в сутки. Более высокие дозы связаны с большей частотой возникновения нежелательных реакций.

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста для лечения генерализованного тревожного расстройства рекомендуется начальная доза 30 мг в сутки в течение 2 недель перед началом применения дулоксетина в целевой дозе 60 мг в сутки. 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 в сутки не проводилась. При применении дулоксетина по другим показаниям коррекции дозы в зависимости от возраста пациента не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Дулоксента нельзя назначать пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися печеночной недостаточностью.

Дети

Дулоксетин не рекомендуется применять детям в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по его безопасности и эффективности при применении у этой возрастной группы пациентов.

Способ применения

Внутри. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая.

Нельзя добавлять препарат в пищу или смешивать его с жидкостями, так как это может повредить кишечнорастворимую оболочку пеллет.

Отмена терапии

Следует избегать резкой отмены терапии. При прекращении лечения дозу дулоксетина 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 можно 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.
- Возраст до 18 лет.
- Заболевания печени, сопровождающиеся печеночной недостаточностью.

- Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин, эноксацин).
- Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Обострение маниакального состояния/судороги

Дулоксетин следует с осторожностью применять у пациентов с биполярным расстройством, маниакальными эпизодами и (или) судорогами в анамнезе.

Мидриаз

При приеме дулоксетина наблюдались случаи мидриаза, поэтому следует проявлять осторожность при применении дулоксетина у пациентов с повышенным внутриглазным давлением или у лиц с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

Повышение артериального давления (АД)

В единичных случаях отмечался подъем АД в период лечения дулоксетином. Это может быть связано с норадренергическим действием дулоксетина. Также были случаи гипертонического криза у пациентов, принимающих дулоксетин, особенно у пациентов с уже имеющейся артериальной гипертензией. Поэтому у пациентов с артериальной гипертензией и (или) иными сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано проводить мониторинг АД, особенно в течение первого месяца лечения. Дулоксетин следует применять с осторожностью у пациентов, состояние которых может быть осложнено вследствие увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) или повышения АД. Следует также с осторожностью применять дулоксетин с препаратами, которые могут нарушать его метаболизм (см. раздел 4.5.). При стойком повышении АД 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 артериальной гипертензией (см. раздел 4.3.).

Нарушение функции почек

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

Серотониновый синдром/злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Как и при применении других серотонинергических препаратов, при лечении дулоксетином может возникать серотониновый синдром или ЗНС – состояние, представляющее потенциальную угрозу для жизни, в особенности при одновременном применении с другими серотонинергическими препаратами (в том числе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), трициклическими антидепрессантами, триптанами, бупренорфином), препаратами, нарушающими метаболизм серотонина, такими как ИМАО, или антипсихотическими препаратами либо другими антагонистами дофамина, которые могут оказывать воздействие на системы серотонинергической нейротрансмиссии (см. разделы 4.3., 4.5.).

Симптомы серотонинового синдрома включают изменения психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кома), расстройство вегетативной нервной системы (например, тахикардия, лабильность АД, гипертермия), нервно-мышечные нарушения (например, гиперрефлексия, расстройство координации) и (или) симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, тошнота, рвота, диарея). Серотониновый синдром в своей наиболее тяжелой форме может напоминать ЗНС, который включает гипертермию, ригидность мышц, повышенная концентрация

креатинкиназы в сыворотке крови, вегетативную нестабильность с возможными быстрыми колебаниями жизненно важных показателей и изменениями психического статуса.

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

Препараты Зверобоя продырявленного

При одновременном применении дулоксетина с растительными препаратами, содержащими Зверобой продырявленный, 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 улучшение может не наступать в течение первых нескольких недель лечения или дольше, следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов до тех пор, пока улучшение не наступит. Как показывает общий клинический опыт, риск суицида может увеличиваться на ранних этапах восстановления.

Другие психические состояния, для лечения которых назначают дулоксетин, могут также быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать большому депрессивному расстройству. 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 наблюдались 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 всего периода 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 убедить пациентов сообщать обо всех тревожных мыслях или чувствах в любое время.

Применение у детей и подростков младше 18 лет

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

Кровотечения

Сообщалось о нарушениях, связанных с кровотечением, таких как экхимозы, пурпура и кровотечения в ЖКТ, в связи с применением СИОЗС и ИОЗСН, в том числе дулоксетина. Дулоксетин может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. раздел 4.6.). Поэтому дулоксетин следует с осторожностью применять у пациентов, принимающих антикоагулянты и (или) лекарственные препараты, влияющие на функции тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные препараты или ацетилсалициловая кислота), и у пациентов с установленной склонностью к кровотечениям.

Гипонатриемия

Отмечались случаи гипонатриемии, в том числе со снижением содержания натрия в сыворотке крови менее 110 ммоль/л). Гипонатриемия может быть связана с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). Большинство из этих случаев отмечались у пациентов пожилого возраста, 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, пациентов пожилого возраста, 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 реакции, наблюдаемые при резкой отмене препарата, возникали приблизительно у 45 % пациентов, получавших дулоксетин, и у 23 % пациентов, получавших плацебо. Риск развития синдрома «отмены», наблюдаемого при прекращении приема СИОЗС и ИОЗСН, может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность приема и дозу препарата, а также от скорости снижения дозы. Наиболее распространенные реакции перечислены в разделе 4.8. Как правило, реакции, связанные с отменой препарата, проявляются в легкой либо умеренной степени, однако у некоторых пациентов могут протекать тяжело. Симптомы синдрома «отмены» обычно возникают в течение первых нескольких дней после отмены лечения и проходят самостоятельно в течение 2 недель, хотя у некоторых лиц могут сохраняться дольше (2–3 месяца или более). В очень редких случаях симптомы синдрома «отмены» развивались у пациентов, случайно пропустивших дозу. При прекращении лечения рекомендуется постепенно снижать дозу дулоксетина на протяжении не менее 2 недель, в соответствии с потребностями пациентов (см. раздел 4.2.).

Лица пожилого возраста

Данные о применении дулоксетина в дозе 120 мг у пациентов пожилого возраста с депрессией и генерализованным тревожным расстройством ограничены. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов пожилого возраста дулоксетином в максимальных дозах (см. разделы 4.2., 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 ферментов печени в плазме крови

При применении дулоксетина отмечались случаи поражения печени в том числе с выраженным повышением активности 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 повлиять на состояние печени.

Сексуальная дисфункция

Прием СИОЗС/ИОЗСН могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8.). Сообщалось о длительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись и после прекращения приема СИОЗС/ИОЗСН.

Вспомогательные вещества

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 из крови ($T_{1/2}$) дулоксетина, следует сделать перерыв, как минимум, на 5 дней после окончания приема дулоксетина перед приемом ИМАО.

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

Ингибиторы изофермента CYP1A2

В связи с тем, что изофермент CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременный прием дулоксетина с потенциальными ингибиторами изофермента CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина. Мощный ингибитор изофермента CYP1A2 флувоксамин (100 мг один раз в день) снижал средний плазменный клиренс дулоксетина примерно на 77 % и увеличивал значение показателя «площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема до

последней определяемой концентрации во временной точке t » (AUC_{0-t}) в 6 раз. Таким образом, не следует применять дулоксетин одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, флувоксамин). Следует соблюдать осторожность при применении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, с некоторыми хинолоновыми антибиотиками) и рассматривать возможность применения 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 данном разделе. Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина одновременно с другими препаратами и средствами, влияющими на ЦНС, особенно с теми, которые имеют схожий механизм действия, включая этанол и седативные средства (бензодиазепины, морфиномиметики, антипсихотики, фенobarбитал, седативные антигистаминные препараты). Одновременное применение с другими препаратами, обладающими серотонинергическим действием (например, ИОЗСН, СИОЗС, триптаны и трамадол), может приводить к развитию серотонинового синдрома.

Серотониновый синдром

В редких случаях при одновременном 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 амитриптилин), ИМАО (например, моклобемид и линезолид), препараты Зверобоя продырявленного, венлафаксин, триптаны, бупренорфин, трамадол, петидин и триптофан.

Влияние дулоксетина на другие препараты

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP1A2

Одновременное применение дулоксетина (60 мг два раза в сутки) 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 два раза в сутки одновременно с однократным приемом дезипрамина, субстрата изофермента CYP2D6, значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) дезипрамина повышались в 3 раза. Одновременный прием дулоксетина (40 мг два раза в сутки) повышал значения AUC толтеролина (2 мг два раза в сутки) на 71 %, но не оказывал влияния на фармакокинетику его активного 5-гидроксиметаболита, поэтому коррекции дозы не требовалось. Таким образом, следует проявлять осторожность при применении дулоксетина с препаратами, которые в основном метаболизируются с помощью изофермента CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты, такие как нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особенно 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 концентрации дулоксетина. Пароксетин (20 мг один раз в сутки) снижал средний клиренс дулоксетина примерно на 37 %. При применении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, СИОЗС) следует соблюдать осторожность.

Контрацептивы для приема внутрь и другие стероидные препараты

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

Антикоагулянты и антитромботические препараты

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

Антациды и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

Одновременное применение дулоксетина и алюминий-, магнийсодержащих антацидов или дулоксетина и фамотидина не оказывало значительного 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 крови почти на 50 % ниже.

Препараты, в высокой степени связывающиеся с белками плазмы крови

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при системной экспозиции 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 два 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-й и 36-й 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 два 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 (ПЛГН). Несмотря на отсутствие исследований по изучению взаимосвязи ПЛГН и применения СИОЗС, потенциальный риск не может быть исключен, учитывая механизм действия дулоксетина (ингибирование обратного захвата серотонина).

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

Синдром «отмены» включает следующие симптомы: снижение АД, 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 Дулоксента следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери 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, не рекомендуется кормление грудью во время терапии дулоксетином.

Фертильность

В исследованиях на животных дулоксетин не оказывал влияния 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 дулоксетина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Прием препарата Дулоксента может быть связан с развитием седации и головокружения. Пациентов следует предупредить о том, что, если у них возникнет седация или головокружение, они должны избегать потенциально опасных видов деятельности, таких как управление транспортными средствами и работа с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции и отклонения в лабораторных показателях, отмеченные в клинических исследованиях и (или) в пострегистрационном периоде.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Частоту встречаемости определяли следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии					
-	-	Ларингит	-	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы					
-	-	-	Анафилактическая реакция Гиперчувствительность	-	-
Эндокринные нарушения					
-	-	-	Гипотиреоз	-	-
Нарушения метаболизма и питания					
-	Снижение аппетита	Гипергликемия (особенно часто отмечается у пациентов с сахарным диабетом)	Обезвоживание Гипонатриемия СНС АДГ ⁶	-	-
Психические нарушения					
-	Бессонница Ажитация Снижение либидо Тревога Нарушение оргазма Необычные сновидения	Суицидальные мысли ^{5,7} Нарушение сна Бруксизм Дезориентация Апатия	Суицидальное поведение ^{5,7} Мания Галлюцинации Агрессия и ярость ⁴	-	-
Нарушения со стороны нервной системы					
Головная боль Сонливость	Головокружение Летаргия Тремор Парестезия	Миоклонические судороги Акатизия ⁷ Нервозность Нарушение внимания Дисгевзия Дискинезия Синдром беспокойных ног Снижение качества сна	Серотониновый синдром ⁶ Судороги ¹ Психомоторное возбуждение ⁶ Экстрапирамидные расстройства ⁶	-	-
Нарушения со стороны органа зрения					

	Нечеткость зрения	Мидриаз Ухудшение зрения	Глаукома		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта					
-	Шум в ушах ¹	Вертиго Боль в ушах	-	-	-
Нарушения со стороны сердца					
-	Ощущение сердцебиения	Тахикардия Наджелудочковая аритмия, в основном фибрилляция предсердий	-	-	Стрессовая кардиомиопатия (кардиомиопатия Такоцубо)
Нарушения со стороны сосудов					
-	Повышение АД ³ Гиперемия (включая «приливы»)	Обморок ² Артериальная гипертензия ^{3,7} Ортостатическая гипотензия ² Похолодание конечностей	Гипертонический криз ^{3,6}	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
-	Зевота	Чувство стеснения в горле Носовое кровотечение	Интерстициальная болезнь легких ¹⁰ Эозинофильная пневмония ⁶	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
Тошнота Сухость слизистой оболочки полости рта	Запор Диарея Боль в животе Рвота Диспепсия Метеоризм	Желудочно-кишечные кровотечения ⁷ Гастроэнтерит Отрыжка Гастрит Дисфагия	Стоматит Запах изо рта Гематоксезия Микроскопический колит ⁹	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
-		Гепатит ³ Повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы [АЛТ], аспартатаминотрансферазы [АСТ], щелочной фосфатазы) в плазме крови Острое поражение печени	Печеночная недостаточность ⁶ Желтуха ⁶	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					

	Повышенное потоотделение Кожная сыпь	Ночное потоотделение Крапивница Контактный дерматит Холодный пот Реакция фотосенсибилизации Повышенная склонность к образованию синяков	Синдром Стивенса-Джонсона ⁶ Ангионевротический отек ⁶	Кожный васкулит	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани					
-	Скелетно-мышечная боль Мышечный спазм	Мышечное напряжение Мышечные судороги	Тризм (спазм жевательных мышц)	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
-	Дизурия (расстройство мочеиспускания) Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Задержка мочи Затрудненное начало мочеиспускания Никтурия Полиурия Снижение потока мочи	Аномальный запах мочи	-	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					
-	Эректильная дисфункция Нарушение семяизвержения Задержка семяизвержения	Гинекологические кровотечения Нарушение менструального цикла Сексуальная дисфункция Боль в яичках	Симптомы менопаузы Галакторея Гиперпролактинемия Послеродовое кровотечение ⁶	-	-
Общие нарушения и реакции в месте введения					
-	Падения ⁸ Утомляемость	Боль в груди ⁷ Аномальные ощущения Ощущение холода Жажда Озноб Недомогание Ощущение жара Нарушение походки	-	-	-
Лабораторные и инструментальные данные					
-	Снижение массы тела	Увеличение массы тела Повышение активности креатинфосфо-	Повышение концентрации холестерина в плазме крови	-	-

		киназы (КФК) в плазме крови Повышение содержания калия в плазме крови			
--	--	--	--	--	--

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

² Случаи ортостатической гипотензии и обморока 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 или суицидального поведения отмечались во время терапии дулоксетином или сразу после завершения терапии.

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

⁷ Статистически значимые отличия от плацебо отсутствуют.

⁸ Падения чаще отмечались 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 отдельных нежелательных реакций

Отмена приема дулоксетина (особенно резкая) чаще всего приводит к возникновению синдрома «отмены», включающего следующие симптомы: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию или ощущение удара 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., 4.4.).

В трех клинических исследованиях (до 12 недель) при применении дулоксетина у пациентов с болевой формой периферической диабетической нейропатии наблюдалось незначительное увеличение концентрации 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, получавшей дулоксетин, повышение HbA1 было на 0,3 % выше. В отношении концентраций глюкозы натощак и общего холестерина в плазме крови у пациентов, принимавших дулоксетин, наблюдалось небольшое увеличение этих показателей по сравнению с небольшим снижением, отмеченным в группе пациентов, получавших обычную терапию.

Корригированная (относительно ЧСС) 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: + 375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: + 7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Известно о случаях передозировки в клинических исследованиях с одномоментным приемом внутрь до 5 400 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 комбинации 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 неизвестен, однако в случае развития серотонинового синдрома возможно коррекционное лечение ципрогептадином и применение методов нормализации температуры тела. Следует обеспечить достаточный приток свежего воздуха. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и следить за основными показателями жизнедеятельности наряду с проведением симптоматического и поддерживающего лечения. Промывание желудка может быть показано в том случае, если прошло мало времени с момента приема 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, ИОЗСН 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 3 158 пациентов (1 285 пациенто-лет) с диагнозом, соответствующим критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, издание IV (DSM-IV) для депрессии. Эффективность дулоксетина в дозе 60 мг один раз в сутки была продемонстрирована в трех из трех проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследований. Эффективность дулоксетина в дозах от 60 до 120 мг один раз в сутки была продемонстрирована в пяти из семи проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследований.

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

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

В исследовании профилактики рецидивов пациенты, ответившие на 12-недельное краткосрочное открытое лечение дулоксетином в дозе 60 мг один раз в сутки, были рандомизированы для приема дулоксетина в дозе 60 мг один раз в сутки или плацебо в течение еще 6 месяцев. Дулоксетин в дозе 60 мг один 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

группы 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 в 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 дулоксетина в дозе 60 мг один раз в сутки у пациентов пожилого возраста с депрессией (≥ 65 лет) изучалось в отдельном исследовании, продемонстрировавшем статистически значимое различие в снижении балла HAMD-17 у пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Переносимость дулоксетина в дозе 60 мг один раз в сутки у пациентов пожилого возраста была сопоставимой с переносимостью, наблюдавшейся у более молодых взрослых пациентов. Однако данные по применению у пациентов пожилого возраста дулоксетина в максимальной дозе (120 мг в сутки) ограничены. Лечение данной группы пациентов рекомендуется проводить с осторожностью.

Генерализованное тревожное расстройство

По показанию генерализованное тревожное расстройство дулоксетин 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, HAMA) 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 дулоксетином, были включены в дальнейшее 6-месячное исследование и рандомизированы в группу дулоксетина или группу плацебо. Дулоксетин в дозах от 60 до 120 мг один 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 дулоксетина и 42% при применении плацебо.

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

Болевая форма периферической диабетической нейропатии

Эффективность дулоксетина по показанию болевая форма периферической диабетической нейропатии была установлена в 2 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 дулоксетина в дозе 60 мг один раз в сутки и 60 мг два 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 дулоксетином в дозе 60 мг один 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 дулоксетина 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 точек 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 (самая сильная боль).

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

Применение дулоксетина в дозах 60 мг или 120 мг ежедневно статистически значимо 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 дулоксетином в дозе 60 мг в сутки. Взрослые пациенты сначала принимали дулоксетин в дозе 60 мг один раз в сутки в течение 8 недель открытого лечения. Затем пациенты, завершившие эту фазу, были рандомизированы на двойное слепое лечение дулоксетином в дозе 60 мг один раз в сутки или 120 мг один раз в сутки. Ответившими на терапию считались пациенты, у которых по окончании 8 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 дулоксетин в дозе 120 мг, не отличалась от таковой в группе пациентов, получавших дулоксетин в дозе 60 мг.

Хронический болевой синдром в нижних отделах спины

Эффективность применения дулоксетина 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 дулоксетина 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-недельных исследований приняли участие 236 взрослых пациентов (115 получали дулоксетин, 121 – плацебо), из них 182 (77 %) завершили 13-недельную фазу лечения. После 7 недель лечения пациентам из группы дулоксетина, у которых наблюдалось снижение среднесуточной боли менее чем на 30 % и способных переносить дозу 60 мг один раз в сутки, дозировка дулоксетина была увеличена до 120 мг один раз в сутки 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 недель лечения у пациентов, принимавших дулоксетин 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 дулоксетина один раз в сутки или плацебо (59 пациентов получали дулоксетин 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 недель лечения ни одна из трех дозировок дулоксетина не показала статистически значимого преимущества в уменьшении боли по сравнению с плацебо.

В 12-недельном исследовании 401 пациент был рандомизирован для приема фиксированной дозы дулоксетина 60 мг один 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 недель лечения у пациентов, принимавших дулоксетин в дозе 60 мг, показатель боли значительно уменьшился по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Остеоартроз коленного сустава

Эффективность применения дулоксетина 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 дулоксетин, начинали лечение с дозы 30 мг один раз в сутки в течение 1 недели. После первой недели дозу дулоксетина увеличивали до 60 мг один раз в сутки. После 7 недель лечения дулоксетином в дозе 60 мг один раз в сутки в одном из исследований пациентам с субоптимальным ответом на терапию (< 30 % уменьшения боли) и переносящим дулоксетин в дозе 60 мг один раз в сутки дозу увеличивали до 120 мг один 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 дулоксетина в дозе 60 мг один раз в сутки или увеличения дозы до 120 мг один 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 дулоксетина в дозе 60 мг и 120 мг один раз в сутки, с данными группы плацебо.

В первом исследовании приняли участие 256 пациентов (128 получали дулоксетин, 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 (сильнейшая боль). После 13 недель лечения у пациентов, принимавших дулоксетин, 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 дулоксетин, 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 (сильнейшая боль). После 13 недель лечения у пациентов, принимавших дулоксетин, 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 6-месячным периодом продленного лечения с активным препаратом контроля. Ни группа дулоксетина (30–120 мг), ни группа препарата активного 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 реакций 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 один раз в сутки до более высокой (максимум 120 мг один 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 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 один 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 дулоксетина 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, от того, курит пациент или нет, а также от активности изофермента CYP2D6.

Абсорбция

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

Прием пищи не влияет на $C_{\max}$ дулоксетина, но увеличивает время достижения $C_{\max}$ с 6 до 10 часов, что незначительно уменьшает степень всасывания (приблизительно на 11 %).

Распределение

Кажущийся объем распределения составляет около 1 640 л. Дулоксетин хорошо связывается с белками плазмы крови (> 90 %), в основном с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином, однако нарушения со стороны печени или почек не оказывают влияния на степень связывания с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Дулоксетин активно метаболизируется; 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 ограниченные данные дают основание предполагать, что концентрация дулоксетина у таких пациентов выше.

Элиминация

Длительность $T_{1/2}$ дулоксетина варьируется от 8 до 17 часов (в среднем – 12 часов). Средний плазменный клиренс дулоксетина варьируется от 33 до 261 л/ч (в среднем составляет 101 л/час).

Особые группы пациентов

Пол

Несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики дулоксетина у мужчин и женщин (средний клиренс дулоксетина ниже у женщин на 50 %), необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола нет.

Возраст

Несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики дулоксетина у пациентов среднего и пожилого возраста старше 65 лет (у пациентов пожилого возраста AUC выше и длительность $T_{1/2}$ препарата больше на 25 %), необходимости в коррекции дозы в зависимости от возраста пациента. Рекомендуются соблюдать осторожность при применении дулоксетина пациентами пожилого возраста.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (терминальная стадия хронической почечной недостаточности), находящихся на гемодиализе, значения $C_{\max}$ и

АUC дулоксетина увеличивались в два раза. В связи с этим следует рассмотреть целесообразность уменьшения дозы дулоксетина у пациентов с клинически выраженным нарушением функции почек. Ограничены данные по фармакокинетике дулоксетина у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) влияют на фармакокинетику дулоксетина. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести плазменный клиренс был на 79 % ниже, $T_{1/2}$ в 2,3 раза дольше, а значения AUC в 3,7 раз выше. Фармакокинетика дулоксетина не изучалась у пациентов с нарушением печени легкой и тяжелой степени тяжести.

Лактация

Влияние дулоксетина изучалось у 6 женщин в периоде лактации, у которых прошло не менее 12 недель с момента родов. Дулоксетин выделяется в грудное молоко, где его равновесная концентрация составляет около $\frac{1}{4}$ от концентрации в плазме крови. При приеме дулоксетина в дозе 40 мг два раза в день его количество в грудном молоке составляет около 7 мкг/мл. Лактация не оказывает влияния на фармакокинетику дулоксетина.

Дети

Фармакокинетика дулоксетина у детей в возрасте от 7 до 17 лет с депрессией после перорального приема в дозах от 20 до 120 мг один раз в сутки была описана с помощью анализов популяционного моделирования на основании данных из трех 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

Дулоксента, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

Сахарная крупка

Гипромеллоза 6сР

Сахароза

Гипромеллозы фталат НР-50

Тальк

Триэтилцитрат

Твердые желатиновые капсулы № 3

Корпус: титана диоксид (E171), желатин

Крышечка: индигокармин (E132), титана диоксид (E171), желатин

Состав чернил: шеллак (E904), этанол (E1510)*, изопропанол*, бутанол*, пропиленгликоль (E1520)*, аммиак водный (E527)*, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид (E525)***, вода очищенная*

* Отсутствует в готовых желатиновых капсулах, так как испаряется после стадии нанесения маркировки и сушки.

** Остается в следовых количествах в виде калиевой соли в оставшихся на капсуле чернилах.

Дулоксента, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

Сахарная крупка

Гипромеллоза 6сР

Сахароза

Гипромеллозы фталат НР-50

Тальк

Триэтилцитрат

Твердые желатиновые капсулы № 1

Корпус: титана диоксид (E171), индигокармин (E132), краситель железа оксид желтый (E172), желатин

Крышечка: индигокармин (E132), титана диоксид (E171), желатин

Состав чернил: шеллак (E904), этанол (E1510)*, изопропанол*, бутанол*, пропиленгликоль (E1520)*, аммиак водный (E527)*, краситель железа оксид черный (E172), калия гидроксид (E525)***, вода очищенная*

* Отсутствует в готовых желатиновых капсулах, так как испаряется после стадии нанесения маркировки и сушки.

** Остается в следовых количествах в виде калиевой соли в оставшихся на капсуле чернилах.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание упаковки

Дулоксента, 30 мг, капсулы кишечнорастворимые

По 7 или 10 капсул в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПЭ + ДЕС и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 4 или 12 блистеров (блистер по 7 капсул) или по 1, 2, 3 или 9 блистеров (блистер по 10 капсул) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Дулоксента, 60 мг, капсулы кишечнорастворимые

По 7 или 10 капсул в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПЭ + ДЕС и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 4, 8 или 12 блистеров (блистер по 7 капсул) или по 1, 2, 3 или 9 блистеров (блистер по 10 капсул) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефон: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Телефон: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Телефон: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: + 7 (727) 311 08 09
Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000186)-(РГ-RU)
ЛП-№000186-ГП-ВУ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Дулоксента доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.