

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

Дулоксента® капсулы кишечнорастворимые, 30 мг и 60 мг
Duloxetine

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 капсула кишечнорастворимая содержит:

Активное вещество: 30 мг или 60 мг дулоксетина (в виде дулоксетина гидрохлорида)

Вспомогательные вещества с известным действием: сахароза.

1 капсула 30 мг содержит 43 мг сахарозы.

1 капсула 60 мг содержит 87 мг сахарозы.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые.

Капсулы 30 мг: Белого или почти белого цвета пеллеты в твердой желатиновой капсуле размера 3. Корпус капсулы белого цвета и колпачок капсулы темно-синего цвета. На корпусе капсулы надпись черного цвета «30».

Капсулы 60 мг: Белого или почти белого цвета пеллеты в твердой желатиновой капсуле размера 1. Корпус капсулы желтовато-зеленого цвета и колпачок капсулы темно-синего цвета. На корпусе капсулы надпись черного цвета «60».

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

Лечение больших депрессивных расстройств.

Лечение болей при диабетической периферической нейропатии.

Лечение генерализованных тревожных расстройств.

Дулоксента показана для применения у взрослых.

Дополнительная информация представлена в разделе 5.1.

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Большие депрессивные расстройства

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг один раз в день независимо от приема пищи. Дозировки выше 60 мг один раз в день вплоть до максимальной дозы 120 мг в день были оценены с точки зрения безопасности в клинических исследованиях. Тем не менее, нет клинических данных, подтверждающих, что пациенты, не реагирующие на изначально рекомендуемую дозу, могут получить пользу от повышения дозы.





Терапевтический ответ обычно наблюдается через 2-4 недели лечения.

После закрепления антидепрессивного ответа рекомендуется продолжать лечение еще несколько месяцев с целью избежать рецидива. У пациентов, реагирующих на дулоксетин, с повторяющимися большими эпизодами депрессии в анамнезе может рассматриваться последующее долгосрочное лечение в дозах от 60 до 120 мг/день.

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, страдающих от генерализованного тревожного расстройства, составляет 30 мг один раз в день независимо от приема пищи. Для пациентов с недостаточным ответом на лечение дозу следует повысить до 60 мг, что является обычной поддерживающей дозой для большинства пациентов.

Для пациентов с сопутствующим большим депрессивным расстройством начальная и поддерживающая доза составляет 60 мг один раз в день (смотрите также рекомендации по режиму дозирования выше).

В рамках клинических исследований была установлена эффективность доз до 120 мг в день, а также проведена их оценка с точки зрения безопасности. Таким образом, для пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг может рассматриваться повышение дозы до 90 мг или 120 мг. Повышение дозы должно основываться на клиническом ответе и переносимости.

После закрепления эффекта рекомендуется продолжить лечение в течение нескольких месяцев с целью избежать рецидива.

Боли при диабетической периферической нейропатии

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг один раз в день независимо от приема пищи. В рамках клинических исследований проводилась оценка доз выше 60 мг один раз в день вплоть до максимальной дозы в 120 мг в день, принимаемых равными разделенными дозами, с точки зрения безопасности. Концентрация дулоксетина в плазме крови свидетельствует о существенной вариабельности между пациентами (см. раздел 5.2). Таким образом, некоторые пациенты, которые имеют слабую реакцию на дулоксетин в дозе 60 мг 1 раз в сутки, могут получить терапевтический эффект от повышения дозы.

Ответ на лечение подлежит оценке через 2 месяца. По истечении данного периода времени дополнительный ответ у пациентов с недостаточным первоначальным ответом маловероятен.

Следует на регулярной основе проводить переоценку терапевтической пользы (по крайней мере, каждые три месяца) (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Для пожилых пациентов коррективировка дозы исключительно по причине возраста не требуется. Тем не менее, как и с любым препаратом, следует соблюдать осторожность при лечении пожилых людей, особенно при приеме препарата Дулоксента 120 мг в день в случае большого депрессивного расстройства или генерализованного тревожного расстройства, данные в отношении которых ограничены (см. разделы 4.4 и 5.2).

Нарушение функции печени



Препарат Дулоксента не должен использоваться у пациентов, с заболеваниями печени, приводящих к печеночной недостаточности (см. разделы 4.3. и 5.2).

Нарушение функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30 - 80 мл/мин) коррективка дозы не требуется. Препарат Дулоксента не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин; см. раздел 4.3).

Пациенты детского возраста

Не следует применять дулоксетин с точки зрения безопасности и эффективности у детей и подростков до 18 лет для лечения большого депрессивного расстройства (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Безопасность и эффективность дулоксетина при лечении генерализованного тревожного расстройства у пациентов в возрасте 7-17 лет не установлена. Доступные на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2.

Безопасность и эффективность дулоксетина при лечении болей при диабетической периферической нейропатии не были изучены. Данные отсутствуют.

Прекращение лечения

Следует избегать резкого прекращения. При прекращении лечения препаратом Дулоксента следует постепенно снижать дозу в течение, по крайней мере, одной или двух недель для того, чтобы снизить риск синдрома отмены (см. разделы 4.4 и 4.8). Если после снижения дозы или прекращения лечения наблюдаются выраженные симптомы отмены, следует рассмотреть возобновление ранее назначенной дозы. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но еще медленнее.

Способ применения

Для приема внутрь.

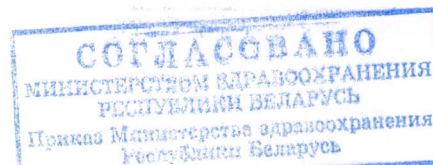
4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Применение препарата Дулоксента совместно с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) противопоказано (см. раздел 4.5);
- Заболевания печени, приведшее к нарушению функции печени (см. раздел 5.2);
- Препарат Дулоксента не должен использоваться в комбинации с флувоксамином, ципрофлоксацином или эноксацином (т.е. сильными ингибиторами CYP1A2), поскольку комбинация приводит к повышению концентрации дулоксетина в плазме (см. раздел 4.5);
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. раздел 4.4);
- Лечение препаратом Дулоксента противопоказано пациентам с неконтролируемой гипертонией, т.к. это подвергает пациентов потенциальному риску гипертонического криза (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Мания и судорожные припадки

Препарат Дулоксента следует с осторожностью использовать у пациентов с манией или диагностированным биполярным расстройством и/или приступами судорог в анамнезе.



Мидриаз

Сообщалось о случаях мидриаза, ассоциированных с приемом дулоксетина, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата Дулоксента пациентам с повышенным внутриглазным давлением или с риском острой закрытоугольной глаукомы.

Артериальное давление и частота сердечных сокращений

У некоторых пациентов дулоксетин был ассоциирован с повышением артериального давления и гипертензией с клиническими проявлениями. Это может быть связано с норадренергическим действием дулоксетина. При приеме дулоксетина отмечались случаи гипертонического криза, особенно у пациентов с предшествующей гипертензией. Таким образом, у пациентов с установленной гипертензией и/или другими кардиологическими заболеваниями, рекомендуется контроль артериального давления, особенно в течение первого месяца лечения. Следует с осторожностью применять дулоксетин у пациентов, чье состояние может ухудшиться в связи с повышением частоты сердечного ритма или артериального давления. Следует также проявлять осторожность при использовании дулоксетина совместно с лекарственными средствами, которые нарушают его метаболизм (см. раздел 4.5). Для пациентов, у которых при приеме дулоксетина постоянно повышено артериальное давление, следует рассмотреть возможность снижения дозы или постепенного прекращения приема (см. раздел 4.8). Не следует начинать прием дулоксетина пациентам с неконтролируемой гипертензией (см. раздел 4.3).

Нарушение функции почек

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина <30 мл/мин) наблюдается повышенная концентрация дулоксетина в плазме крови. Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек см. раздел 4.3. См. раздел 4.2 для информации о пациентах с легким и умеренным нарушением функции почек.

Серотониновый синдром

Как и при применении других серотонинергических средств, при лечении дулоксетином может развиваться серотониновый синдром, потенциально опасное для жизни состояние, особенно при одновременном применении других серотонинергических средств (включая СИОЗС, трициклические антидепрессанты СИОЗСН или триптаны), с средствами, нарушающими метаболизм серотонина, такими как ИМАО, нейролептиками или другими антагонистами допамина или бупренорфином, которые могут влиять на серотонинергические нейротрансмиттерные системы (см. разделы 4.3 и 4.5). Если сопутствующее лечение дулоксетином и другими серотонинергическими агентами, которые могут оказать влияние на серотонинергическую и/или дофаминергическую нейромедиаторные системы, назначено в соответствии с клиническими показаниями, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно в начале лечения и при повышении дозы.

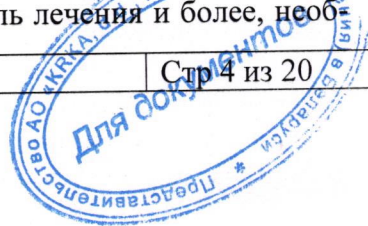
Симптомы серотонинового синдрома могут включать расстройства вегетативной нервной системы (например, тахикардия, нестабильное артериальное давление, гипертермия), нервно-мышечные отклонения (например, усиление рефлексов, нарушение координации) и/или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, рвота, тошнота, диарея), изменения психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кома).

Зверобой

Нежелательные реакции могут встречаться чаще при одновременном приеме Дулоксента и растительных препаратов, содержащих зверобой пронзеннолистный (*Hypericum perforatum*).

Суицид

Большое депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство: депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, причинения себе вреда и суицида (суицидальных проявлений). Риск сохраняется до наступления значимой ремиссии. Поскольку улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения и более, необ-





ходимо внимательно наблюдать за пациентами до наступления улучшения. Имеется клинический опыт, что риск суицида может увеличиваться на раннем этапе лечения.

Другие психические расстройства, для лечения которых назначается Дулоксента, могут также быть связаны с повышенным риском суицидальных проявлений. Также данные расстройства могут сопутствовать большому депрессивному расстройству. Таким образом, при лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать те же меры предосторожности, что и при лечении большого депрессивного расстройства.

Пациенты с суицидальными проявлениями в анамнезе или демонстрирующие значительную степень суицидальных мыслей до начала лечения подвержены более высокому риску суицидальных мыслей или суицидального поведения и требуют более тщательного наблюдения в процессе лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов при лечении психических расстройств показал повышенный риск суицидального поведения при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов младше 25 лет.

Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения отмечались во время лечения дулоксетином или сразу после прекращения лечения (см. раздел 4.8).

Лечение препаратом должно сопровождаться тщательным наблюдением за пациентами, особенно за теми, кто находится в зоне повышенного риска, в первую очередь в начале лечения и после изменения дозы. Пациентов (и лиц, осуществляющих уход за пациентами) следует предупредить о необходимости наблюдения за клиническим ухудшением, суицидальным поведением или мыслями, и необычными изменениями в поведении, и незамедлительного обращения за медицинской помощью при наличии таких симптомов.

Боли при диабетической периферической нейропатии: При лечении дулоксетином или сразу после прекращения лечения, как и в случае с другими препаратами схожего фармакологического действия (антидепрессанты), отмечались отдельные случаи суицидального мышления и суицидального поведения. Факторы риска в отношении суицидальности при депрессии указаны выше. Врачам следует способствовать тому, чтобы пациенты сообщали о любых тревожных мыслях или ощущениях.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

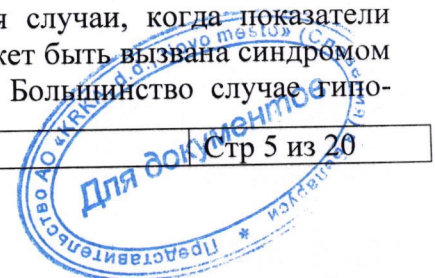
Дулоксента не должна применяться для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. Суицидальное поведение (попытки самоубийства и мысли о самоубийстве), и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались в клинических испытаниях среди детей и подростков, получавших антидепрессанты, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Если, исходя из клинической необходимости, решение о лечении, тем не менее, принимается, пациент должен тщательно контролироваться на предмет появления суицидального поведения (см. раздел 5.1). Кроме того, отсутствуют долгосрочные данные о безопасности детей и подростков, касающиеся роста, созревания и когнитивного и поведенческого развития (см. раздел 4.8).

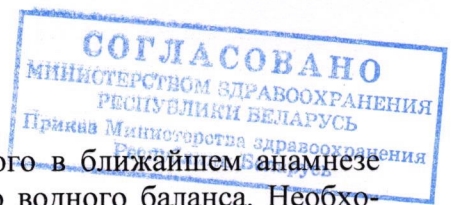
Кровотечение

При приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина/норадреналина (СИОЗСН), включая дулоксетин, отмечались аномальные кровотечения, такие как экхимозы, пурпура и желудочно-кишечные кровотечения. Дулоксетин может увеличить риск послеродового кровотечения (см. раздел 4.6). Рекомендуются соблюдать осторожность у пациентов, принимающих антикоагулянты и/или препараты, оказывающие влияние на функцию тромбоцитов (например, НПВП или ацетилсалициловая кислота), и у пациентов с известной склонностью к кровотечениям.

Гипонатриемия

При приеме дулоксетина отмечалась гипонатриемия, включая случаи, когда показатели натрия в сыворотке были ниже 110 ммоль/л. Гипонатриемия может быть вызвана синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНПВ). Большинство случаев гипо-





натриемии отмечалось у пожилых людей, особенно у тех, у кого в ближайшем анамнезе встречалось или существует предрасположенность к изменению водного баланса. Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов с повышенным риском гипонатриемии, таких как пожилые люди, пациенты, страдающие циррозом или обезвоживанием, или пациенты, принимающие диуретики.

Прекращение лечения

При прекращении лечения, особенно если это происходит резко, часто встречаются симптомы отмены (см. раздел 4.8). При проведении клинических испытаний нежелательные явления, сопутствующие резкому прерыванию лечения, отмечались примерно у 45% пациентов, принимавших дулоксетин, и 23% пациентов, принимавших плацебо. Риск возникновения симптомов отмены, свойственных СИОЗС и СИОЗСН, может зависеть от нескольких факторов, включая длительность лечения и дозы, а также темп снижения дозы. Наиболее часто встречающиеся реакции указаны в разделе 4.8. В целом, данные симптомы носят легкий и умеренный характер, однако, у некоторых пациентов они могут быть сильно выражены. Обычно они отмечаются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но крайне редко отмечалось присутствие таких симптомов у пациентов, которые непредумышленно пропустили прием дозы препарата. В целом, обычно данные симптомы проходят самостоятельно в течение 2 недель, хотя у некоторых людей они могут сохраняться дольше (2-3 месяца или более). Таким образом, рекомендуется постепенно снижать дозу дулоксетина при прекращении лечения в течение не менее 2 недель в соответствии с потребностями пациента (см. раздел 4.2).

Пожилые пациенты

Данных об использовании дулоксетина 120 мг у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством, генерализованным тревожным расстройством недостаточно. Таким образом, следует соблюдать осторожность при лечении пожилых людей с использованием максимальной дозы (см. разделы 4.2 и 5.2).

Акатизия/психомоторное возбуждение

Использование дулоксетина связано с развитием акатизии, характеризующейся субъективно неприятным или пугающим возбуждением и необходимостью двигаться, что часто сопровождается неспособностью сидеть или стоять спокойно. Наиболее вероятно возникновение такого состояния в течение первых нескольких недель лечения. Для пациентов, у которых развиваются такие симптомы, повышение дозы может нанести вред.

Лекарственные средства, содержащие дулоксетин

Дулоксетин используется под разными торговыми наименованиями по различным показаниям (лечение боли при диабетической периферической нейропатии, большие депрессивные расстройства, генерализованного тревожного расстройства и стрессового недержания мочи). Следует избегать использования более одного из таких препаратов одновременно.

Гепатит/повышенные ферменты печени

При приеме дулоксетина отмечались случаи поражения печени, включая значительное повышение ферментов печени ($>$ в 10 раз выше верхнего предела нормы), гепатит и желтуху (см. раздел 4.8). Большинство из них возникали в течение первых месяцев лечения. В основном, тип повреждения печени был гепатоцеллюлярным. Следует с осторожностью применять дулоксетин у пациентов, которые принимают другие препараты, ассоциированные с повреждением печени.

Нарушение половой функции

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) могут вызывать симптомы нарушения половой функции (см. раздел 4.8). Были получены сообщения о длительном нарушении половой функции, когда симптомы сохранялись, несмотря на прекращение приема СИОЗС/СИОЗСН.





Сахароза

Дулоксента содержит сахарозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами переносимости фруктозы, нарушения всасывания глюкозы-галактозы или недостаточности сахаразы-изомальтазы не должны принимать препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО): В связи с риском серотонинового синдрома дулоксетин не следует применять в сочетании с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или в течение, по крайней мере, 14 дней после прекращения лечения ИМАО. На основании периода полувыведения дулоксетина требуется, по крайней мере, 5 дней после прекращения приема препарата Дулоксента прежде, чем можно начать прием ИМАО (см. раздел 4.3).

Одновременный прием препарата Дулоксента и селективных обратимых ИМАО, таких как моклобемид, не рекомендуется (см. раздел 4.4). Антибиотик линезолид является обратимым неселективным ИМАО, и его не следует назначать пациентам, принимающим Дулоксента (см. раздел 4.4).

Ингибиторы CYP1A2: Поскольку ингибиторы CYP1A2 участвуют в метаболизме дулоксетина, одновременный прием дулоксетина и потенциальных ингибиторов CYP1A2, вероятно, приведет к повышенной концентрации дулоксетина. Флувоксамин (100 мг один раз в день), потенциальный ингибитор CYP1A2, снижал кажущийся плазменный клиренс дулоксетина примерно на 77% и повышал AUC_{0-t} в 6 раз. Таким образом, препарат Дулоксента не следует принимать в сочетании с потенциальными ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин (см. раздел 4.3).

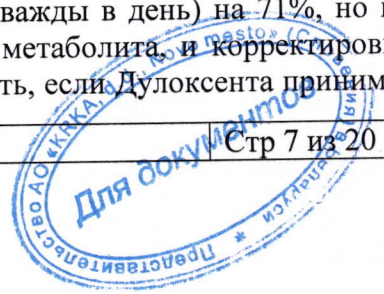
ЦНС препараты: Риск использования дулоксетина в сочетании с другими ЦНС-активными препаратами систематически не оценивался, за исключением случаев, описанных в данном разделе. Соответственно, рекомендуется соблюдать осторожность при приеме препарата Дулоксента в сочетании с другими препаратами или субстанциями центрального действия, включая алкоголь и седативные препараты (например, бензодиазепины, морфиномиметики, нейролептики, фенobarбитал, седативные антигистамины).

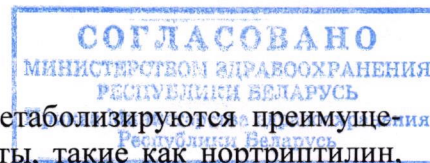
Серотонинергические агенты: В редких случаях серотониновый синдром отмечался у пациентов, принимающих СИОЗС/СИОЗСН одновременно с серотонинергическими агентами. Рекомендуется соблюдать осторожность, если Дулоксента используется одновременно с серотонинергическими агентами: СИОЗС, СИОЗСН, трициклические антидепрессанты, например, кломипрамин или амитриптилин, ИМАО, например, моклобемид или линезолид, Зверобой пронзеннолистный (*Hypericum perforatum*) или триптаны, бупренорфин, трамадол, пентидин и триптофан (см. раздел 4.4).

Влияние дулоксетина на другие лекарственные средства

Лекарственные средства, метаболизируемые CYP1A2: Одновременный прием дулоксетина (60 мг дважды в день) значительно не повлиял на фармакокинетику теофиллина, субстрата CYP1A2.

Лекарственные средства, метаболизируемые CYP2D6: Дулоксетин является умеренным ингибитором CYP2D6. Если дулоксетин принимается (60 мг дважды в день) одновременно с однократной дозой дезипрамина, субстрата CYP2D6, площадь под кривой дезипрамина увеличивается в 3 раза. Совместный прием дулоксетина (40 мг дважды в день) увеличивает равновесное состояние площади под кривой толтеролина (2 мг дважды в день) на 71%, но не влияет на фармакокинетику его активного 5-гидроксильного метаболита, и коррекция дозировки не требуется. Рекомендуется соблюдать осторожность, если Дулоксента принима-





ется одновременно с лекарственными средствами, которые метаболизируются преимущественно CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты, такие как нортриптилин, amitriptilin и имипрамин), особенно если у них узкий терапевтический диапазон (такие как флекаинид, пропafenон и метопролол).

Оральные контрацептивы и другие стероидные агенты: Результаты *in vitro* исследований демонстрируют, что дулоксетин не вызывает каталитическую активность CYP3A. Специальные *in vivo* исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

Антикоагулянты и антиагреганты: Следует соблюдать осторожность, если дулоксетин сочетается с оральными антикоагулянтами или антитромбоцитарными агентами, в связи с потенциально повышенным риском кровотечения, вызванного фармакодинамическим взаимодействием. Более того, при одновременном приеме дулоксетина пациентами, получающими лечение варфарином, наблюдалось повышение значений МНО. Тем не менее, в рамках клинического фармакологического испытания одновременный прием дулоксетина и варфарина в условиях устойчивого состояния у здоровых добровольцев не вызвал клинически значимых изменений МНО по сравнению с исходным уровнем или в фармакокинетике R- или S- варфарина.

Влияние других лекарственных средств на дулоксетин

Антациды и H₂-блокаторы: Одновременный прием дулоксетина и антацидов, содержащих алюминий и магний, или дулоксетина и фамотидина не оказывает существенного влияния на степень или скорость абсорбции дулоксетина после приема пероральной дозы 40 мг.

Индукторы CYP1A2: Анализ фармакокинетики показал, что у курильщиков, по сравнению с некурящими, концентрация дулоксетина в плазме крови почти на 50% ниже.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

При проведении исследований на животных установили, что дулоксетин не оказывает влияния на репродуктивную функцию самцов, а влияние у самок выявлялось только при использовании доз, которые оказывают токсическое действие на организм матери.

Беременность

Испытания на животных показали репродуктивную токсичность на системных уровнях воздействия (AUC) дулоксетина ниже максимального клинического воздействия (см. раздел 5.3).

В двух крупных наблюдательных исследованиях не предполагалось общего повышенного риска серьезных врожденных пороков развития (одно проведено в США, включало 2500 беременных женщин, подвергшихся воздействию дулоксетина в течение первого триместра, и одно - в странах ЕС, включало 1500 беременных женщин, подвергшихся воздействию дулоксетина в течение первого триместра). Анализ определенных пороков развития, таких как пороки сердца, не дает окончательных результатов.

В европейском исследовании воздействие дулоксетина на женщину на поздних сроках беременности (в любое время от 20 недель гестации до родов) было связано с повышенным риском преждевременных родов (менее чем в 2 раза, что соответствует примерно 6 дополнительным преждевременным родам на 100 женщин, принимавших дулоксетин на поздних сроках беременности). Большинство из них произошло на сроке от 35 до 36 недель беременности. Эта связь не была замечена в исследовании в США.

Данные наблюдений в США свидетельствуют о повышенном риске (менее чем в 2 раза) послеродового кровотечения после воздействия дулоксетина в течение месяца до рождения.

Эпидемиологические данные предполагают, что применение СИОЗС во время беременности, в частности, на последних сроках беременности, может повысить риск персистирующей ле-



точной гипертензии у новорожденных (ПЛГН). Хотя исследований, изучающих связь между ПЛГН и лечением СИОЗС, не проводилось, данный потенциальный риск в отношении дулоксетина нельзя исключить, принимая во внимание схожий механизм действия (ингибирование обратного захвата серотонина).

Как и с другими серотонинергическими лекарственными средствами, симптомы отмены могут возникать у новорожденного после недавнего приема дулоксетина матерью. Симптомы отмены, наблюдаемые в отношении дулоксетина, могут включать гипотонию, тремор, беспокойство, сложности при кормлении, нарушение дыхания и судорожные припадки. Большинство случаев наблюдались при рождении или в течение нескольких дней после рождения.

Данные наблюдений подтверждают повышенный риск (менее чем в 2 раза) развития послеродового кровотечения после приема дулоксетина в течение месяца до родов.

Препарат Дулоксента следует использовать во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода. Женщинам следует рекомендовать сообщать врачу о беременности или планировании беременности во время терапии.

Грудное вскармливание

На основании исследования 6 пациенток с лактацией, которые не кормили грудью, дулоксетин плохо проникает в грудное молоко. Оценочная дневная доза для грудного ребенка на основании мг/кг составляет примерно 0,14% дозы матери (см. раздел 5.2). Поскольку безопасность дулоксетина для грудных детей неизвестна, использование препарата Дулоксента при кормлении грудью не рекомендуется.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Каких-либо исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Прием препарата Дулоксента может быть связан с развитием седативного эффекта и головокружения. Пациенты должны быть уведомлены, что, если они испытывают вялость или головокружение, они должны избегать потенциально опасных задач, таких как вождение или управление механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

а. Общая оценка безопасности

Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции у пациентов, принимающих дулоксетин, это тошнота, головная боль, сухость во рту, сонливость и головокружение. Тем не менее, большинство нежелательных реакций были слабыми или умеренными, обычно начинались на ранней стадии терапии, и большинство имело тенденцию к улучшению, даже если терапия продолжалась.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

В Таблице 1 приводятся нежелательные реакции, отмечаемые в спонтанных сообщениях и в рамках плацебо-контролируемых клинических исследований.

Таблица 1. Нежелательные реакции

Частота: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); очень редкие ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

Внутри группы по частоте, побочные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Частота побочных реакций представлена по системам органов.

Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие
--------------	--------	----------	--------	--------------

26.12.2022	
------------	--

*Инфекции и инвазии*

Ларингит

*Нарушения со стороны иммунной системы*Анафилактическая
реакция,
Гиперчувствитель-
ность*Нарушения со стороны эндокринной системы*

Гипотиреоз

Нарушения обмена веществ и питания

Снижение аппетита

Гипергликемия
(особенно у больных
сахарным диабетом)Обезвоживание,
Гипонатриемия,
СНС АДГ⁶*Психические нарушения*Бессонница, Беспо-
койство,
Пониженное либи-
до,
Тревожность,
Аномальный ор-
газм,
Необычные снови-
денияСуицидальное
Мышление,^{5,7}
Нарушение сна,
Бруксизм,
Дезориентация,
АпатияСуицидальное
поведение,^{5,7}
Мания,
Галлюцинации,
Агрессия и гнев⁴*Нарушения со стороны нервной системы*Головная боль,
СонливостьГоловокружение,
Летаргия,
Тремор,
ПарестезияМиоклония,
Акатизия⁷
Нервозность,
Нарушение внима-
ния,
Дисгевзия,
Дискинезия,
Синдром усталых
ног,
Плохой сонСеротониновый син-
дром,⁶
Судороги,¹
Психомоторное воз-
буждение,⁶
Экстрапирамидные
симптомы⁶*Нарушения со стороны органа зрения*

Затуманенное зрение

Мидриаз,
Нарушение зрения

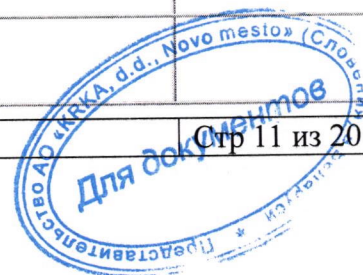
Глаукома

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*Тиннитус¹Вертиго,
Боль в ухе*Нарушения со стороны сердца*Учащенное сердце-
биениеТахикардия,
Суправентрикуляр-
ная аритмия, пре-

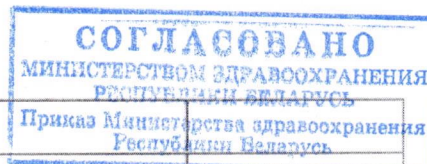
		имущественно мер- цательная аритмия		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	Повышение артери- ального давления, ³ Приливы жара	Обморок, ² Гипертензия, ^{3,7} Ортостатическая гипотензия, ² Пониженная темпе- ратура перифериче- ских тканей	Гипертонический криз ^{3,6}	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средосте- ния</i>				
	Зевота	Чувство стеснения в горле, Носовое кровоте- чение	Интерстициальное заболевание легких, ¹⁰ Эозинофильная пнев- мония ⁶	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
Тошнота, Сухость во рту	Запор, Диарея, Боль в животе, Рвота, Расстройство пище- варения, Метеоризм	Желудочно- кишечное кровоте- чение, ⁷ Гастроэнтерит, Отрыжка, Гастрит, Дисфагия	Стоматит, Кровянистый стул, Неприятный запах изо рта, Микроскопический колит ⁹	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
		Гепатит, ³ Повышенные фер- менты печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза), Острое поражение печени	Печеночная недоста- точность, ⁶ Желтуха ⁶	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	Повышенное пото- отделение, Сыпь	Ночная потливость, Аллергическая сыпь, Контактный дерма- тит, Холодный пот, Реакции фоточув- ствительности, Повышенная склон- ность к образованию гематом	Синдром Стивенса- Джонсона, ⁶ Ангионевротический отек ⁶	Кожный васку- лит
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей</i>				
	Скелетно-мышечная боль,	Мышечное напря- жение,	Тризм	

26.12.2022

Стр 11 из 20



9543 - 2021



	Мышечный спазмы	Мышечная судорога		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
	Дизурия, Поллакиурия	Задержка мочеиспускания, Затруднённое начало мочеиспускания, Никтурия, Полиурия, Уменьшение потока мочи	Необычный запах мочи	
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>				
	Эректильная дисфункция, Нарушение эякуляции, Задержка эякуляции	Гинекологические кровотечения, Нарушение менструального цикла, Нарушение половой функции, Боль в яичках	Климактерический синдром, Галакторея, Гиперпролактинемия, Послеродовое кровотечение ⁶	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>				
	Падения, ⁸ Повышенная утомляемость	Боль в груди, ⁷ Плохое самочувствие, Ощущение холода, Жажда, Озноб, Чувство общего недомогания, Ощущение жара, Нарушение походки		
<i>Исследования</i>				
	Снижение массы тела	Увеличение массы тела, Повышенный уровень креатинфосфокиназы крови, Повышенный уровень калия в крови	Повышенный уровень холестерина в крови	

¹ Случаи конвульсий и тиннитуса также отмечались после прекращения лечения.

² Случаи ортостатической гипотензии и синкопы отмечались особенно часто в начале лечения.

³ См. раздел 4.4.

⁴ Случаи агрессии и злости отмечались, в частности, в начале лечения или после прекращения лечения.

⁵ Случаи возникновения суицидального мышления и суицидального поведения регистрировались в ходе терапии дулоксетином или сразу после прекращения лечения (см. раздел 4.4).

⁶ Оценочная частота нежелательных реакций, наблюдаемых в рамках постмаркетингового мониторинга; не наблюдались в рамках плацебо-контролируемых клинических испытаний.

⁷ В статистическом плане существенно не отличается от плацебо.

⁸ Падения встречались более часто у пожилых людей (≥ 65 лет)

⁹ Оценочная частота встречаемости основана на всех данных клинических испытаний.



¹⁰Оценка частоты на основе плацебо-контролируемых клинических испытаний

с. Описание выборочных нежелательных реакций

Прекращение приема дулоксетина (особенно внезапное) обычно приводит к симптомам отмены. Наиболее часто встречаемые реакции включают головокружение, сенсорное расстройство (включая парестезию или ощущение прохождения электрического тока, в частности, в области головы), расстройство сна (включая бессонницу и яркие сны), усталость, сонливость, беспокойство или тревожность, тошноту и/или рвоту, тремор, головную боль, миалгию, раздражительность, диарею, гипергидроз и вертиго.

В целом, в случае приема СИОЗС и СИОЗСН данные явления носят легкий и умеренный характер и проходят самостоятельно, тем не менее, у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или продолжительными. Следовательно, в случае отсутствия необходимости дальнейшего лечения дулоксетином, рекомендуется постепенное прекращение применения препарата путем снижения дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

На 12 неделе острой фазы трех клинических испытаний дулоксетина у пациентов с диабетической нейропатией, получавших дулоксетин, наблюдалось небольшое, но статистически значимое повышение уровня глюкозы в крови натощак. HbA1c был стабилен как у пациентов, получавших дулоксетин, так и у пациентов, получавших плацебо. В расширенной фазе данных испытаний, которая длилась до 52 недель, отмечалось повышение HbA1c у группы, принимающей дулоксетин, и в группе пациентов, получавших плацебо, но среднее арифметическое повышение было на 0,3% выше в группе, получавшей дулоксетин. У пациентов, получающих дулоксетин также отмечалось небольшое повышение уровня глюкозы в крови натощак и общего холестерина, тогда как данные лабораторные тесты показали незначительное снижение в группе плацебо.

У пациентов, получавших дулоксетин, QT-интервал, скорректированный относительно частоты сердечных сокращений, не отличался от такового у пациентов, получавших плацебо. Существенные клинические различия для QT, PR, QRS, или QTcB показателей между пациентами, получавшими дулоксетин, и пациентами, получавшими плацебо, не наблюдались.

d. Пациенты детского возраста

В общей сложности 509 пациентов детского возраста от 7 до 17 лет с большим депрессивным расстройством и 241 пациент детского возраста от 7 до 17 лет с генерализованным тревожным расстройством прошли лечение дулоксетином в рамках клинических исследований. В целом, профиль нежелательных реакций дулоксетина у детей и подростков схож с таковым у взрослых.

В общей сложности 467 пациентов детского возраста, изначально отобранных случайным образом для лечения дулоксетином в рамках клинических исследований, имели среднее арифметическое снижение веса на 0,1 кг в течение 10 недель по сравнению со средним арифметическим снижением на 0,9 кг у 353 пациентов, получавших плацебо. В последующем в течение расширенного периода от четырех до шести месяцев пациенты в среднем восстанавливали свой исходный процентиль веса согласно демографическим данным от экспертов, подобранных по возрасту и полу.

В исследованиях сроком до 9 месяцев у пациентов детского возраста, получавших дулоксетин, наблюдалось общее среднее арифметическое снижение роста процентиль роста на 1% (снижение на 2% у детей (7-11 лет) и увеличение на 0,3% у подростков (12-17 лет)) (см. раздел 4.4).

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. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Сообщения о нежелательных реакциях при приеме препарата могут быть направлены:

- в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский переулок, 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29.

4.9 Передозировка

Отмечались случаи передозировки при приеме непосредственно дулоксетина или при одновременном приеме других лекарственных средств, если доза дулоксетина составляла 5400 мг. Отмечалось несколько смертельных исходов, в основном при смешанной передозировке, но также при приеме исключительно дулоксетина в дозировке около 1000 мг. Признаки и симптомы передозировки (непосредственно дулоксетином или в сочетании с другими лекарственными средствами) включают сонливость, кому, серотониновый синдром, судорожные припадки, рвоту и тахикардию.

Для дулоксетина нет специфического антидота, но, если в результате применения возникает серотониновый синдром, может потребоваться особое лечение (как например, использование ципрогептадина и/или контроль температуры). Следует освободить дыхательные пути. Рекомендуются мониторинг сердца и жизненно важных функций, а также симптоматические и поддерживающие меры. Может быть показано промывание желудка, если проводится сразу после приема внутрь или у симптоматических пациентов. Для ограничения всасывания может быть полезен активированный уголь. У дулоксетина большой объем распределения и форсированный диурез, маловероятно, что гемоперфузия и обменная перфузия принесут пользу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептики, другие антидепрессанты.

Код АТХ: N06AX21

Механизм действия

Дулоксетин является комбинированным ингибитором обратного захвата серотонина (5-НТ) и норадреналина (НА). Он слабо ингибирует обратный захват дофамина без значимой связи с гистаминергическими, дофаминергическими, холинергическими и адренергическими рецепторами. Дулоксетин в зависимости от дозировки повышает внеклеточный уровень серотонина и норадреналина в различных участках мозга животных.

Фармакодинамические эффекты

В нескольких доклинических моделях нейропатической и воспалительной боли, а также ослабленного болевого поведения в модели постоянной боли дулоксетин нормализовал болевой порог. Подавляющее боль действие дулоксетина считается результатом потенцирования нисходящих путей подавления боли в рамках центральной нервной системы.

Клиническая эффективность и безопасность

26.12.2022

Стр 14 из 20



Большие депрессивные расстройства: Дулоксетин изучался в рамках клинической программы, включающей 3 158 пациентов (1 285 пациенто-лет воздействия) согласно Диагностическому и статистическому справочнику по психическим расстройствам, 4-е издание касательно тяжелой депрессии. Эффективность дулоксетина в рекомендуемой дозе 60 мг один раз в день была отмечена в трех из трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях влияния фиксированных доз у взрослых амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством. В целом, эффективность дулоксетина отмечалась при дневной дозе от 60 до 120 мг в пяти из семи рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях влияния фиксированной дозы у взрослых амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством.

Отмечалось статистическое превосходство дулоксетина над плацебо согласно показателям улучшения, на основании общего показателя по 17 пунктам Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (включая эмоциональные и соматические симптомы депрессии). Скорость ответа и ремиссии также были статистически существенно выше при приеме дулоксетина по сравнению с плацебо. Лишь у небольшой части пациентов, участвовавших в опорных клинических испытаниях, была тяжелая депрессия (исходный уровень по Шкале Гамильтона >25).

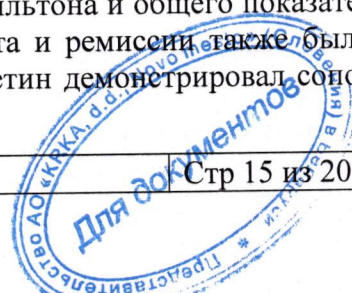
В ходе исследования по профилактике рецидивов пациенты, которые ответили на 12-недельное острое лечение дулоксетином 60 мг один раз в день, были рандомизированы в группу приема дулоксетина 60 мг один раз в день или плацебо в течение следующих 6 месяцев. Установили, что дулоксетин в дозе 60 мг один раз в день имел ряд статистически значимых преимуществ по сравнению с плацебо ($p = 0,004$) касательно показателя первичного исхода - предотвращение рецидива депрессии на основе измерения времени до рецидива. В рамках 6-месячного двойного слепого периода последующего наблюдения случаи рецидива составляли 17% и 29% для дулоксетина и плацебо соответственно.

В течение 52 недель плацебо-контролируемого двойного слепого лечения у пациентов, получавших дулоксетин и страдавших от повторного большого депрессивного расстройства, период без симптомов был значительно длиннее ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами, рандомизированными для приема плацебо. Все пациенты ранее отвечали на дулоксетин в рамках открытого лечения дулоксетином (от 28 до 34 недель) в дозе от 60 до 120 мг/день. В течении 52-недельного плацебо-контролируемого слепого этапа лечения у 14,4% пациентов, получавших дулоксетин, и у 33,1% пациентов, получавших плацебо, симптомы депрессии вернулись ($p < 0,001$).

Эффективность дулоксетина в дозе 60 мг один раз в день у пожилых пациентов, страдающих депрессией (≥ 65 лет), отдельно изучалась в рамках исследования, которое показало статистически существенное различие в снижении показателя по Шкале Гамильтона для пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Переносимость 60 мг дулоксетина один раз в день у пожилых пациентов была сопоставима с таковой у более молодых пациентов. Тем не менее, данные касательно пожилых пациентов, получавших максимальную дозу (120 мг в день), ограничены, и, таким образом, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении данной группы населения.

Генерализованное тревожное расстройство: Дулоксетин демонстрировал статистически значимое превосходство над плацебо в пяти из пяти исследований, включая четыре рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования его непосредственного влияния и исследование по предотвращению рецидива у взрослых пациентов с генерализованным тревожным расстройством.

Дулоксетин демонстрировал статистически значимое превосходство над плацебо согласно измерению улучшения общего показателя по Шкале тревоги Гамильтона и общего показателя утраты трудоспособности по Шкале Шихана. Скорость ответа и ремиссии также была выше при приеме дулоксетина по сравнению с плацебо. Дулоксетин демонстрировал сопо-



ставимые результаты эффективности по сравнению с венлафоксином с точки зрения улучшения по общему показателю Шкалы тревоги Гамильтона.

В рамках исследования по предотвращению рецидива пациенты, отвечавшие на 6-месячное интенсивное лечение открытым дулоксетином, были случайным образом разделены на принимающих дулоксетин или плацебо в течение последующих 6 месяцев. Дулоксетин при приеме от 60 до 120 мг один раз в день демонстрировал статически значимое превосходство по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) касательно предотвращения рецидива согласно измерениям времени до развития рецидива. В течение 6 месяцев двойного слепого последующего периода наблюдения случаи рецидива составляли 14% для дулоксетина и 42% для плацебо.

Эффективность дулоксетина в дозе 30-120 мг (гибкое дозирование) один раз в день у пожилых пациентов (>65 лет) с генерализованным тревожным расстройством оценивалась в рамках исследования, где отмечалось статистически значимое улучшение по общему показателю по Шкале тревоги Гамильтона для пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Эффективность и безопасность дулоксетина в дозе 30-120 мг один раз в день у пожилых пациентов с генерализованным тревожным расстройством были схожи с таковыми в рамках исследований у более молодых пациентов. Тем не менее, данные о пожилых пациентах, получавших максимальную дозу (120 мг в день) ограничены, и поэтому, рекомендуется соблюдать осторожность при использовании данной дозы для пожилых людей.

Боли при диабетической периферической нейропатии: Эффективность дулоксетина в качестве средства лечения диабетической периферической нейропатии была установлена в рамках 2 рандомизированных, 12-недельных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований с фиксированной дозой у взрослых (от 22 до 88 лет), страдающих от диабетической нейропатии в течение не менее 6 месяцев. Пациенты, соответствующие диагностическим критериям для большого депрессивного расстройства, были исключены из данных испытаний. Первичный критерий эффективности представлял собой недельное среднее арифметическое 24-часовой боли средней выраженности, что фиксировалось пациентами в ежедневном дневнике на основании 11-бальной Шкалы Ликерта.

В обоих исследованиях 60 мг дулоксетина один раз в день и 60 мг дважды в день существенно снижали боль по сравнению с плацебо. У некоторых пациентов эффект был замечен на первой неделе лечения. Разница средних арифметических улучшений между двумя основными группами, получавшими препарат, была незначительной. Примерно у 65% пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с 40%, получавшими плацебо, отмечалось, по крайней мере, 30%-ное снижение боли. Соответствующие показатели для уменьшения боли не менее, чем на 50% составляли 50% и 26% соответственно. Показатели клинического ответа (50% или больше улучшения болевых ощущений) были проанализированы согласно тому, испытывали ли пациенты сонливость во время лечения. Для пациентов, не испытывавших сонливости, клинический ответ наблюдался у 47% пациентов, получавших дулоксетин, и 27% пациентов, принимавших плацебо. Показатели клинического ответа у пациентов, испытывавших сонливость, составляли 60% при приеме дулоксетина и 30% при приеме плацебо. Пациенты, у которых не наблюдалось снижения боли на 30% в течение 60 дней лечения, с малой долей вероятности достигали данного показателя в течение последующего лечения.

В рамках открытого долгосрочного неконтролируемого исследования снижение боли у пациентов, отвечавших на 8-недельное интенсивное лечение 60 мг дулоксетина один раз в день, сохранялось в течение последующих 6 месяцев согласно измерениям в Краткой оценке боли на основании пункта средней боли в течение 24 часов.

Пациенты детского возраста

Исследования дулоксетина у пациентов младше 7 лет не проводились. Было проведено два рандомизированных двойных слепых параллельных клинических исследования с участием



800 пациентов детского возраста от 7 до 17 лет, страдающих ~~большим депрессивным расстройством~~ (см. раздел 4.2). Два данных исследования включали 10-недельный плацебо и активный (флуоксетин) контролируемый этап испытания непосредственного влияния, а также последующий 6-месячный период интенсивного контролируемого дополнительного лечения. Ни дулоксетин (30-120 мг), ни основная контрольная группа (флуоксетин 20-40 мг) статистически не отличались от плацебо касательно изменений от исходного уровня до итогового по общему показателю по Пересмотренной шкале оценки депрессии у детей. Прекращение лечения, вызванное нежелательными явлениями, встречалось чаще у пациентов, принимавших дулоксетин, по сравнению с теми, кто принимал флуоксетин, в основном, из-за тошноты. В течение 10-недельного периода интенсивного лечения отмечалось суицидальное поведение (дулоксетин 0/333 [0%], флуоксетин 2/225 [0,9%], плацебо 1/220 [0,5%]). В течение целого 36-недельного курса испытания у 6 из 333 пациентов, изначально рандомизированных для приема дулоксетина, и у 3 из 225 пациентов, изначально рандомизированных для приема флуоксетина, наблюдалось суицидальное поведение (частота явления, скорректированная по длительности воздействия 0,039 явлений на пациенто-год для дулоксетина и 0,026 для флуоксетина). Более того, один пациент, переведенный с приема плацебо на прием дулоксетина, проявлял суицидальное поведение при приеме дулоксетина.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование проводилось с участием 272 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет, страдающих генерализованным тревожным расстройством. Испытание включало 10-недельный плацебо-контролируемый этап изучения непосредственного влияния, а также 18-недельный этап последующего лечения. В данном исследовании применялся режим гибкого дозирования с тем, чтобы гарантировать медленное повышение дозы с 30 мг один раз в день до более высоких значений (максимум 120 мг один раз в день). Лечение с помощью дулоксетина показало статистически более значимое и существенное улучшение симптомов генерализованного тревожного расстройства согласно шкале оценки тяжести тревожного расстройства у детей, страдающих общим тревожным расстройством (среднее арифметическое разницы между дулоксетином и плацебо составляет 2,7 баллов [95% CI 1,3-4,0]) после 10 недель лечения. Сохранение длительности или поддержание эффекта не оценивалось. Касательно прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями во время 10-недельного этапа интенсивного лечения статистически существенного различия между группами дулоксетина и плацебо не наблюдалось. Два пациента, которые перешли от плацебо к дулоксетину после интенсивного этапа, отмечали суицидальное поведение при приеме дулоксетина во время этапа последующего лечения. Выводы об общей пользе/риске для данной возрастной группы не делались (см. также разделы 4.2 и 4.8).

Было проведено одно исследование среди детей с ювенильным синдромом первичной фибромиалгии (JPFS), в котором группа детей, получавших дулоксетин, не отделялась от группы плацебо для первичной оценки эффективности препарата. Таким образом, отсутствуют доказательства эффективности в группе детей. Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование на основе дулоксетина с участием 184 подростков в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст 15,53 года) с ювенильным синдромом первичной фибромиалгии. Исследование включало 13-недельный двойной слепой период, когда пациенты были рандомизированы в группу приема дулоксетина 30 мг/60 мг или плацебо ежедневно. Установили, что у пациентов детского возраста дулоксетин не эффективен в снижении боли согласно первичной оценке по краткому опроснику оценки выраженности болевого синдрома: среднее изменение по методу наименьших квадратов по сравнению с исходным значением среднего показателя боли через 13 недель составило -0,97 в группе приема плацебо по сравнению с -1,62 в группе приема дулоксетина 30/60 мг ($p = 0,052$). Результаты оценки безопасности данного исследования соответствуют известному профилю безопасности дулоксетина.

Европейское агентство лекарственных средств отказалось от обязательства представлять результаты исследований препарата сравнения, содержащего дулоксетин, во всех подгруппах детской популяции при лечении большого депрессивного расстройства, диабетической нейропатии и генерализованного тревожного расстройства. См. раздел 4.2 для информации об использовании у детей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Дулоксетин принимается в виде единственного энантиомера. Дулоксетин активно метаболизируется с помощью окислительных ферментов (CYP1A2 и полиморфного CYP2D6) с последующей конъюгацией. Фармакокинетика дулоксетина обладает существенной межиндивидуальной вариабельностью (обычно 50-60%), частично в связи с полом, возрастом, курением и статусом метаболизатора CYP2D6.

Всасывание: Дулоксетин хорошо всасывается после приема внутрь, и С_{тах} достигается через 6 часов после приема. Абсолютная биодоступность дулоксетина при приеме внутрь варьируется от 32% до 80% (среднее арифметическое 50%). Прием пищи задерживает время достижения максимальной концентрации от 6 до 10 часов и несколько уменьшает степень всасывания (примерно на 11%). Данные изменения не имеют клинической значимости.

Распределение: Примерно 96% дулоксетина связывается с белками плазмы человека. Дулоксетин связывается с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином. Нарушение функций почек или печени не влияют на связывание с белками.

Биотрансформация: Дулоксетин активно метаболизируется, и метаболиты выделяются, в основном, с мочой. Цитохромы P450-2D6 и 1A2 катализируют формирование двух основных метаболитов глюкуронидного конъюгата 4-гидрокси дулоксетина и сульфатного конъюгата 5-гидрокси 6-метокси дулоксетина. На основании *in vitro* испытаний циркулирующие метаболиты дулоксетина считаются фармакологически неактивными. Фармакокинетика дулоксетина у пациентов с низким метаболизмом в отношении CYP2D6 отдельно не изучалась. Ограниченные данные дают основания полагать, что уровень дулоксетина в плазме крови у таких пациентов выше.

Выведение: Период полувыведения дулоксетина варьируется от 8 до 17 часов (среднее арифметическое 12 часов). После внутривенного введения клиренс дулоксетина в плазме варьируется от 22 л/ч до 46 л/ч (среднее арифметическое 36 л/ч). После приема внутрь кажущийся клиренс дулоксетина в плазме варьируется от 33 до 261 л/ч (среднее арифметическое 101 л/ч).

Особые группы пациентов

Пол: Между мужчинами и женщинами были выявлены фармакокинетические различия (кажущийся клиренс в плазме примерно на 50% ниже у женщин). Учитывая перекрытие диапазона клиренса, фармакокинетические различия между полами не являются основанием для использования более низкой дозы у пациентов женского пола.

Возраст: Фармакокинетические различия были выявлены между молодыми и пожилыми пациентами женского пола (≥ 65 лет) (AUC увеличивалась примерно на 25%, и полувыведение было на 25% дольше у пожилых пациентов), хотя степень данных изменений не является достаточным основанием для корректировки дозы. Общей рекомендацией является соблюдение осторожности при лечении пациентов пожилого возраста (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции почек: У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), находящихся на диализе, С_{тах} и AUC дулоксетина в 2 раза выше, чем у здоровых субъектов. Фармакокинетические данные в отношении дулоксетина для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек ограничены.

Пациенты с нарушением функции печени: Умеренная печеночная недостаточность (Класс В

по Чайлду-Пью) влияла на фармакокинетику дулоксетина. По сравнению со здоровыми субъектами кажущийся клиренс дулоксетина в плазме был на 79% ниже, теоретический период полувыведения в конечной фазе был в 2,3 раза дольше, и AUC была в 3,7 раза выше у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Фармакокинетика дулоксетина и его метаболитов для пациентов с легкой или тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

Кормящие матери: Распределение дулоксетина изучалось у 6 женщин в периоде лактации, у которых после родов прошло, по крайней мере, 12 недель. Дулоксетин обнаруживается в грудном молоке, и концентрация в грудном молоке в устойчивом состоянии составляет около одной четвертой таковой в плазме. Объем дулоксетина в грудном молоке составляет примерно 7 мкг/день при приеме дозы 40 мг дважды в день. Лактация не влияла на фармакокинетику дулоксетина.

Пациенты детского возраста: Фармакокинетика дулоксетина у пациентов детского возраста от 7 до 17 лет, страдающих от большого депрессивного расстройства, после приема внутрь от 20 до 120 мг один раз в день оценивалась на основании анализах модели группы населения на базе данных 3 исследований. Предполагаемая на основании модели равновесная концентрация дулоксетина в плазме у пациентов детского возраста, в основном, находилась в диапазоне концентрации, наблюдаемой у взрослых пациентов.

5.3 Данные доклинической безопасности

В рамках стандартной серии тестов у крыс дулоксетин не был генотоксичным или канцерогенным. В рамках исследования на крысах на предмет канцерогенности в печени наблюдались многоядерные клетки в отсутствие других гистопатологических изменений. Лежащий в основе механизм и клиническая значимость неизвестны. У мышей женского пола, получавших дулоксетин в течение 2 лет, чаще отмечались случаи гепатоцеллюлярных аденом и карцином исключительно при высокой дозе (144 мг/кг/день), но они были вторичны по отношению к индукции микросомальных ферментов печени. Значимость таких данных о мышах для людей неизвестна. У крыс женского пола, получавших дулоксетин (45 мг/кг/день) до и во время спаривания, и в начале беременности было снижено потребление пищи и масса тела, наблюдалось нарушение эстрального цикла, снижение показателей живорождения и выживания потомства, а также задержка развития потомства при систематическом приеме доз, которые находятся на максимальном уровне воздействия (AUC). При проведении испытания на кроликах на предмет эмбриотоксичности наблюдались более частые случаи сердечно-сосудистых и скелетных патологий при систематическом приеме доз ниже максимального уровня (AUC). В рамках другого исследования с использованием более высокой дозы другой соли дулоксетина патологий не наблюдалось. При испытаниях на крысах в рамках исследования внутриутробной/послеродовой токсичности дулоксетин вызывал нежелательные поведенческие реакции у потомства при воздействии ниже максимального уровня клинического воздействия (AUC).

Испытания на половозрелых крысах показали временное влияние на неврологическое поведение, а также существенное снижение массы тела и потребления пищи; индукцию печеночных ферментов; и гепатоцеллюлярную вакуолизацию при дозе 45 мг/кг/день. Общий профиль токсичности дулоксетина у половозрелых крыс был схож с таковым у взрослых крыс. Уровень отсутствия нежелательных явлений составлял 20 мг/кг/день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ



Вспомогательные ингредиенты: *содержимое капсулы*: сахарные сферы, гипромеллоза 6 SP, сахароза, гипромеллоза фталат HP-50, тальк, триэтилцитрат. *Желатиновая капсула*: титана диоксид, E171, индиготин, E132, желатин.

Желатиновая капсула для дозировки 60 мг дополнительно содержит железа оксид желтый, E172.

Чернила для печати надписи на капсуле содержат шеллак и оксид железа черный.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистере (Al (ОПА/Al/ПЭ+DES) - Al). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу: Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, E-mail: info.by@krka.biz.

