

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**ДУЛОКСЕТИН КАНОН**

**Регистрационный номер:** ЛП-002148

**Торговое наименование:** Дулоксетин Канон

**Международное непатентованное наименование:** дулоксетин

**Лекарственная форма:** капсулы кишечнорастворимые

**Состав:**

**Дозировка 30 мг**

Одна капсула кишечнорастворимая содержит:

дулоксетина пеллеты 176,5 мг, в том числе

*действующее вещество:* дулоксетина гидрохлорид 33,68 мг, в пересчете на дулоксетин 30 мг;

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза Е5 (гидроксипропилметилцеллюлоза) 10,54 мг; гипромеллоза НР55 (гидроксипропилметилцеллюлоза) 15,51 мг; крахмал 44,09 мг, маннитол 47,3 мг, натрия лаурилсульфат 5,22 мг, сахароза 17,46 мг, титана диоксид 1,15 мг, цетиловый спирт 1,55 мг;

*капсула твердая желатиновая №3*

*корпус* - краситель синий патентованный V 0,0843 мг, титана диоксид 0,6052 мг, желатин 29,5705 мг;

*крышечка* – краситель синий патентованный V 0,0494 мг, титана диоксид 0,3548 мг, желатин 17,3358 мг.

**Дозировка 60 мг**

Одна капсула кишечнорастворимая содержит:

дулоксетина пеллеты 353 мг, в том числе

*действующее вещество:* дулоксетина гидрохлорид 67,36 мг, в пересчете на дулоксетин 60 мг;

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза Е5 (гидроксипропилметилцеллюлоза) 21,08 мг; гипромеллоза НР55 (гидроксипропилметилцеллюлоза) 31,02 мг; крахмал 88,18 мг; маннитол 94,6 мг; натрия лаурилсульфат 10,44 мг; сахароза 34,92 мг; титана диоксид 2,3 мг; цетиловый спирт 3,1 мг;

*капсула твердая желатиновая №1*

*корпус* - краситель синий патентованный V 0,1288 мг, титана диоксид 0,9244 мг, желатин 45,1668 мг;

*крышечка* - краситель синий патентованный V 0,083 мг, титана диоксид 0,5956 мг, желатин 29,1014 мг.

**Описание**

Твердые желатиновые капсулы №3 (дозировка 30 мг) или №1 (дозировка 60 мг), корпус и крышечка синего цвета. Содержимое капсул – сферические микрогранулы от почти белого до желтовато-белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** антидепрессант.

**Код АТХ:** N06AX21

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Дулоксетин является антидепрессантом, ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина, и слабо подавляет захват дофамина, не обладая значимым средством с гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. Механизм действия дулоксетина при лечении депрессии заключается в подавлении обратного захвата серотонина и норадреналина, в результате чего повышается серотонинергическая и норадренергическая нейротрансмиссия в центральной нервной системе (ЦНС). Дулоксетин обладает центральным механизмом подавления болевого синдрома, что в первую очередь проявляется повышением порога болевой чувствительности при болевом синдроме нейропатической этиологии.

**Фармакокинетика**

**Всасывание**

Дулоксетин хорошо всасывается при приеме внутрь. Всасывание начинается через 2 часа после приема препарата. Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) дулоксетина достигается спустя 6 часов после приема препарата. Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию препарата, но увеличивает время достижения максимальной концентрации (ТC<sub>max</sub>) с 6 до 10 часов, что косвенно уменьшает степень всасывания (приблизительно на 11%).

**Распределение**

Дулоксетин хорошо связывается с белками плазмы (> 90%), в основном с альбумином и α<sub>1</sub>-кислым гликопротеином, но нарушения со стороны печени или почек не оказывают влияния на степень связывания с белками.

**Метаболизм**

Дулоксетин активно метаболизируется и его метаболиты в основном выводятся с мочой. Как изофермент CYP2D6, так и изофермент CYP1A2 катализируют образование двух основных метаболитов (глюкуроновый конъюгат 4-гидроксидулоксетина, сульфат-конъюгат 5-гидрокси,6-метоксидулоксетина). Циркулирующие метаболиты не обладают фармакологической активностью.

**Выведение**

Продолжительность периода полувыведения (T<sub>1/2</sub>) дулоксетина составляет 12 часов. Средний клиренс дулоксетина составляет 101 л/час.

**Особые группы пациентов**

**Пол:** несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики между мужчинами и женщинами (средний клиренс дулоксетина ниже у женщин), эти различия не столь велики, чтобы возникла необходимость в коррекции дозы в зависимости от пола.

**Возраст:** несмотря на то, что были выявлены различия фармакокинетики между пациентами среднего и пожилого возраста (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) выше и длительность T<sub>1/2</sub> препарата больше у пожилых), этих различий недостаточно для изменения дозы в зависимости только от возраста пациента.

**Нарушение функции почек:** у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (терминальная стадия ХПН - хронической почечной недостаточности), находящихся на гемодиализе, значения C<sub>max</sub> и AUC дулоксетина увеличивались в 2 раза. В связи с этим следует рассмотреть целесообразность уменьшения дозы препарата у пациентов с клинически выраженным нарушением функции почек.

**Нарушение функции печени:** у пациентов с клиническими признаками печеночной недостаточности может наблюдаться замедление метаболизма и выведения дулоксетина. После однократного приема 20 мг дулоксетина у 6 пациентов с циррозом печени с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) продолжительность T<sub>1/2</sub> дулоксетина была примерно на 15% выше, чем у здоровых людей соответствующего пола и возраста с пятикратным увеличением средней экспозиции. Несмотря на то, что C<sub>max</sub> у пациентов с циррозом была такой же, как и у здоровых людей, T<sub>1/2</sub> был, примерно, в 3 раза длиннее.

**Показания к применению**

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

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО);
- Некомпенсированная закрытоугольная глаукома;
- Возраст до 18 лет (отсутствует клинический опыт применения дулоксетина у пациентов данной возрастной группы);
- Дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Заболевания печени, сопровождающиеся печеночной недостаточностью;
- Одновременный прием мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин, эноксацин);
- Тяжелая ХПН (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин);
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.

**С осторожностью**

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

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

**Беременность**

Из-за недостаточного опыта применения дулоксетина во время беременности препарат следует назначать 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.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) во время беременности, в особенности на поздних сроках, может увеличивать риск персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Несмотря на отсутствие исследований по изучению взаимосвязи персистирующей легочной гипертензии новорожденных и применения СИОЗС, потенциальный риск не может быть исключен, учитывая механизм действия дулоксетина (ингибирование обратного захвата серотонина).

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

Синдром «отмены» включает следующие симптомы: пониженное артериальное давление, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, трудности кормления, респираторный дистресс-синдром, судороги. Большинство симптомов наблюдалось во время родов или в первые несколько дней после родов.

**Период грудного вскармливания**

Ввиду того, что дулоксетин проникает в грудное молоко (концентрация у плода составляет из расчета мг/кг массы тела приблизительно 0,14% от концентрации у матери), не рекомендуется кормление грудью во время терапии дулоксетином.

**Способ применения и дозы**

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не раздавливая. Нельзя добавлять препарат Дулоксетин Канон в пищу или смешивать его с жидкостями, так как это может повредить кишечнорастворимую оболочку пеллет.

**Депрессия**

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг 1 раз в сутки, вне зависимости от приема пищи. В клинических исследованиях была проведена оценка безопасности применения доз от 60 мг до максимальной дозы 120 мг в сутки. Тем не менее, никаких клинических подтверждений того, что у пациентов, не отвечающих на начальную рекомендованную дозу, отмечались какие-либо улучшения при увеличении дозы, получено не было.

Ответ на терапию обычно отмечается через 2-4 недели после начала лечения.

Во избежание рецидива после достижения ответа на антидепрессантную терапию рекомендуется продолжать лечение в течение нескольких месяцев. У пациентов, положительно отвечающих на терапию дулоксетином, с повторяющимися случаями депрессии в анамнезе возможно дальнейшее долгосрочное проведение терапии в дозе от 60 мг до 120 мг/сутки.

**Генерализованное тревожное расстройство**

Рекомендуемая начальная доза у пациентов с генерализованным тревожным расстройством составляет 30 мг в сутки, вне зависимости от приема пищи. У пациентов с недостаточным ответом на терапию возможно увеличение дозы до 60 мг, обычной поддерживающей дозы у большинства пациентов.

У пациентов с сопутствующей депрессией начальная и поддерживающая доза составляет 60 мг в сутки (см. также рекомендации выше). При проведении клинических исследований была показана эффективность доз до 120 мг/сутки, кроме того, проводилась оценка таких дозировок с точки зрения безопасности. Поэтому у пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг может быть целесообразным увеличение дозы до 90 мг или 120 мг. Увеличение дозы должно проводиться на основании клинического ответа и переносимости.

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

**Болевая форма периферической диабетической нейропатии**

Начальная и рекомендуемая поддерживающая доза составляет 60 мг 1 раз в день, вне зависимости от времени приема пищи. Во время клинических исследований также проводили оценку безопасности применения доз от 60 мг до максимальной дозы 120 мг/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/сутки могут отмечаться улучшения при применении более высокой дозы. Оценку ответа на терапию следует проводить после 2-х месяцев. У пациентов с недостаточным начальным ответом улучшение ответа по истечении данного периода времени маловероятно.

Следует регулярно проводить оценку терапевтического эффекта (не реже чем 1 раз в 3 месяца).

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

Начальное лечение: рекомендуемая доза препарата Дулоксетин Канон составляет 60 мг 1 раз в сутки. Терапию можно начинать с дозы 30 мг в течение 1 недели, чтобы позволить пациентам адаптироваться к препарату перед повышением дозы до 60 мг 1 раз в сутки. Доказательства того, что более высокие дозы предоставляют дополнительное преимущество, отсутствуют, даже у пациентов, которые не отвечают на терапию препаратом в дозе 60 мг. Более высокие дозы связаны с большой частотой возникновения нежелательных реакций.

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

**Пациенты с почечной недостаточностью**

При клиренсе креатинина 30-80 мл/мин коррекции дозы не требуется, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин применение препарата Дулоксетин Канон противопоказано.

**Пациенты с нарушением функции печени**

Препарат Дулоксетин Канон нельзя назначать пациентам с заболеваниями печени, приведшими к печеночной недостаточности.

**Возраст**

Пациентам пожилого возраста для лечения генерализованного тревожного расстройства рекомендуется начальная доза 30 мг в течение 2-х недель перед началом применения дулоксетина в целевой дозе 60 мг. В дальнейшем возможно применение препарата в дозе свыше 60 мг в день для достижения хорошего результата. Систематическая оценка приема препарата в дозе свыше 120 мг не проводилась. При применении дулоксетина по другим показаниям коррекции дозы в зависимости от возраста пациента не требуется. Рекомендуется применение препарата у пациентов ≥ 18 лет. Дулоксетин не рекомендуется назначать детям до 18 лет, в связи с недостаточностью данных по его безопасности и эффективности применения этой возрастной категорией пациентов.

**Отмена терапии**

Следует избегать резкой отмены терапии. При прекращении лечения дулоксетином дозу следует постепенно уменьшать в течение 1-2 недель для того, чтобы снизить риск развития синдрома «отмены». Если после снижения дозы или после прекращения лечения возникают выраженные симптомы синдрома «отмены», то может быть рассмотрено продолжение приема ранее назначенной дозы. Впоследствии врач может продолжить снижение дозы, но еще более постепенно.

**Побочное действие**

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

В таблице 1 представлены побочные действия и отклонения в лабораторных показателях, отмеченные в клинических исследованиях и/или в пострегистрационном периоде.

Таблица 1.

Очень часто (≥ 10%)	Часто (< 10% и ≥ 1%)	Нечасто (< 1% и ≥ 0,1%)	Редко (< 0,1% и ≥ 0,01%)	Очень редко (< 0,01%)
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>				
		Ларингит		
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>				
			Анафилактическая реакция;	
			гиперчувствительность.	
<b>Нарушения со стороны эндокринной системы</b>				
			Гипотиреоз	
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>				
	Снижение аппетита	Гипергликемия (особенно часто отмечается у пациентов с сахарным диабетом)	Обезвоживание; гипонатриемия; синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) <sup>6</sup>	
<b>Нарушения психики</b>				
	Бессонница; ажитация; снижение; либидо; тревога; нарушение оргазма; необычные сновидения.	Суицидальные мысли <sup>3,7</sup> ; нарушение сна; бруксизм; дезориентация; апатия.	Суицидальное поведение <sup>3,7</sup> ; мания; галлюцинации; агрессия и ярость <sup>4</sup>	
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>				
Головная боль; сонливость	головозкружение; летаргия; тремор; парестезия	Миоклонические судороги и акатизия <sup>7</sup> ; нервность; нарушение внимания; дисгевзия; дискинезия; синдром беспокойных ног; снижение качества сна	Серотониновый синдром <sup>6</sup> ; судороги <sup>7</sup> ; психомоторное возбуждение <sup>6</sup> ; экстрапиримидные расстройства <sup>6</sup>	
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>				
	Нечеткость зрения	Мидриаз; ухудшение зрения	Глаукома	
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</b>				
	Шум в ушах <sup>1</sup>	Вертиго; боль в ушах		
<b>Нарушения со стороны сердца</b>				
	Ощущение сердцебиения	Тахикардия; наджелудочковая аритмия, в основном фибрилляция предсердий		
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>				
	Повышение артериального давления <sup>7</sup> ; гиперемия (включая «приливы»)	Обморок <sup>5</sup> ; гипертензия <sup>3,7</sup> ; ортостатическая гипотензия <sup>2</sup> ; похолодание конечностей	Гипертонический криз <sup>3,6</sup>	
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>				
	Зевота	Чувство стеснения в горле; носовое кровотечение		
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>				
Тошнота; сухость слизистой оболочки полости рта	Запор; диарея; боль в животе; рвота; диспепсия; метеоризм	Желудочно-кишечные кровотечения <sup>7</sup> ; гастроэнтерит; отрыжка; гастрит; дисфагия	Стоматит; запах изо рта; гематохезия; микроскопический колит <sup>7</sup>	
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>				
		Гепатит <sup>7</sup> ; повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ); аспартатаминотрансферазы (АСТ); острое поражение печени	Печеночная недостаточность <sup>6</sup> ; желтуха <sup>6</sup>	

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	Повышенное потоотделение; сыпь	Ночное потоотделение; крапивница; контактный дерматит; холодный пот; реакция фотосенсибилизации; повышенная склонность к образованию синяков	Синдром Стивенса-Джонсона <sup>1</sup> ; ангионевротический отек <sup>6</sup>	Кожный васкулит
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>				
	Скелетно-мышечные боли; мышечный спазм	Мышечное напряжение; мышечные судороги	Тризм (спазм жевательных мышц)	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
	Дизурия (расстройство мочеиспускания); поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Задержка мочи; затрудненное начало мочеиспускания; никтурия; полиурия; снижение потока мочи	Аномальный запах мочи	
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>				
	Эректильная дисфункция; нарушение семяизвержения; задержка семяизвержения	Гинекологические кровотечения; нарушение менструального цикла; сексуальная дисфункция; боль в яичке	Симптомы менопаузы; галакторея; гиперпролактинемия	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>				
	Падения <sup>7</sup> ; утомляемость	Боль в груди <sup>8</sup> ; аномальные ощущения; ощущение холода; жажда; озноб; недомогание; ощущение жара; нарушение походки		
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
	Снижение массы тела	Увеличение массы тела; повышение концентрации креатинфосфокиназы в крови; повышение концентрации калия в крови	Повышение концентрации холестерина в крови	

<sup>1</sup>Случаи судорог и шума в ушах также отмечались и после отмены терапии.

<sup>2</sup>Случаи ортостатической гипотензии и синкопе отмечались чаще в начале терапии.

<sup>3</sup>См. раздел «Особые указания».

<sup>4</sup>Случаи агрессии и ярости отмечались особенно в начале лечения дулоксетином или после завершения терапии.

<sup>5</sup>Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения отмечались во время терапии дулоксетином или сразу после завершения терапии.

<sup>6</sup>Оценочная частота нежелательных реакций, сообщения о которых были получены в период постмаркетингового наблюдения; данные реакции не наблюдались во время проведения плацебо-контролируемых клинических исследований.

<sup>7</sup>Статистически значимые отличия от плацебо отсутствуют.

<sup>8</sup>Падения чаще отмечались у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).

<sup>9</sup>Оценочная частота на основании данных всех клинических исследований.

*Описание некоторых нежелательных явлений*

Отмена приема дулоксетина (особенно резкая) чаще всего приводит к возникновению синдрома «отмены», включающего следующие симптомы: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию или чувство поражения электрическим током, особенно в области головы), нарушения сна (включая бессонницу и необычные сновидения), слабость, сонливость, ажитацию или тревогу, тошноту и/или рвоту, тремор, головную боль, миалгию, раздражительность, диарею, гипергидроз и вертиго.

Обычно при приеме СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (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. раздел «Способ применения и дозы») и «Особые указания»).

При кратковременном приёме дулоксетина (до 12 недель) у пациентов с болевой формой периферической диабетической нейропатии наблюдалось незначительное увеличение концентрации глюкозы в крови натощак на фоне сохранения стабильной концентрации гликозилированного гемоглобина, как у принимавших дулоксетин, так и в группе плацебо. При длительной терапии дулоксетином (до 52-х недель) было отмечено некоторое увеличение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c), которое на 0,3 % превосходило увеличение соответствующего показателя у пациентов, получавших другое лечение. В отношении концентрации глюкозы натощак и общего холестерина в крови у пациентов, принимавших дулоксетин, наблюдалось небольшое увеличение этих показателей по сравнению с небольшим снижением, отмеченным в контрольной группе пациентов.

Корректированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT у пациентов, принимавших дулоксетин, не отличалась от данного показателя в группе плацебо.

Клинически значимых различий между показателями интервалов QT, PR, QRS, или QTcB в группе пациентов, принимавших дулоксетин, и в группе плацебо не выявлено.

#### Передозировка

Известно о случаях передозировки в клинических исследованиях с одномоментным приёмом внутрь до 3000 мг дулоксетина как одного, так и в сочетании с другими препаратами. При этом один из таких случаев завершился летальным исходом. Однако спонтанные (постмаркетинговые) сообщения содержали описания летальных острых передозировок, как правило, с комбинированным приёмом нескольких препаратов, в которых доза дулоксетина составляла не более 1000 мг.

*Симптомы*

Передозировка дулоксетина (изолированная или комбинированная) может сопровождаться следующими симптомами: сонливость, кома, клонические судороги, серотониновый синдром, рвота и тахикардия. В доклинических исследованиях на животных основные признаки интоксикации, связанной с передозировкой, относились к нарушениям со стороны центральной нервной и пищеварительной систем и включали такие проявления, как тремор, клонические судороги, атаксию, рвоту и снижение аппетита.

*Лечение*

Специфический антидот не известен, однако в случае развития серотонинового синдрома возможно коррекционное лечение ципрогептадином и применение методов нормализации температуры тела. Следует обеспечить достаточный приток свежего воздуха. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и следить за основными показателями жизнедеятельности, наряду с проведением симптоматической и поддерживающей терапии. Промывание желудка может быть показано в том случае, если прошло мало времени с момента приёма препарата внутрь, либо в рамках симптоматического лечения. В целях ограничения всасывания может быть применен активированный уголь. Дулоксетин характеризуется большим объемом распределения, в связи с чем эффективность форсированного диуреза, гемоперфузии, обменной перфузии представляется сомнительной.

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

*Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)*

Из-за риска развития серотонинового синдрома дулоксетин не следует применять в комбинации с ИМАО, и в течение, как минимум, 14 дней после прекращения лечения ИМАО. Основываясь на продолжительности периода полувыведения дулоксетина, следует сделать перерыв, как минимум, на 5 дней после окончания приема дулоксетина перед приёмом ИМАО.

Для селективных ИМАО обратного действия, таких как моклобемид, риск возникновения серотонинового синдрома ниже. Тем не менее, совместное применение ИМАО обратного действия и дулоксетина не рекомендуется.

*Ингибиторы изофермента CYP1A2*

В связи с тем, что изофермент CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременный приём дулоксетина с потенциальными ингибиторами изофермента CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина. Мощный ингибитор изофермента CYP1A2 флувоксамин (100 мг 1 раз в день) снижал средний плазменный клиренс дулоксетина примерно на 77 %.

Следует проявлять осторожность при назначении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, некоторые хинолоновые антибиотики) и следует использовать меньшие дозы дулоксетина.

*Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP1A2*

Одновременное применение дулоксетина (60 мг 2 раза в день) не оказывало значительного влияния на фармакокинетику теофиллина, метаболизирующегося изоферментом CYP1A2. Дулоксетин вряд ли оказывает клинически значимое влияние на метаболизм субстратов изофермента CYP1A2.

*Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2D6*

Дулоксетин является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6. При приёме дулоксетина в дозе 60 мг 2 раза в день вместе с однократным приёмом дезипрамина, субстрата изофермента CYP2D6, AUC дезипрамина повышается в 3 раза. Одновременный приём дулоксетина (40 мг 2 раза в день) повышал равновесную концентрацию толтеродина (2 мг 2 раза в день) на 71 %, но не оказывал влияния на фармакокинетику 5-гидроксиметаболита. Таким образом, следует проявлять осторожность при использовании дулоксетина с препаратами, которые в основном метаболизируются системой изофермента CYP2D6 и имеют узкий терапевтический индекс.

*Ингибиторы изофермента CYP2D6*

Так как изофермент CYP2D6 участвует в метаболизме дулоксетина,

одновременное применение дулоксетина с потенциальными ингибиторами изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентрации дулоксетина. Пароксетин (20 мг 1 раз в день) снижал средний клиренс дулоксетина примерно на 37 %. При применении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, СИОЗС) следует соблюдать осторожность.

*Препараты, влияющие на ЦНС*

Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина вместе с другими препаратами и средствами, влияющими на ЦНС, особенно с теми, которые имеют схожий механизм действия, включая алкоголь. Одновременное применение с другими препаратами, обладающими серотонинергическим действием (например, ИОЗСН, СИОЗС, триптаны, трамадол), может приводить к развитию серотонинового синдрома.

*Серотониновый синдром*

В редких случаях при совместном применении СИОЗС (например, пароксетин, флуоксетин) и серотонинергических препаратов наблюдался серотониновый синдром. Необходимо соблюдать осторожность при применении дулоксетина совместно с серотонинергическими антидепрессантами, такими как СИОЗС, трициклические антидепрессанты (кломипрамин или амитриптилин), зверобой продырявленный, венлофаксин или триптаны, трамадол, фенидин и триптофан.

*Оральные контрацептивы и другие стероидные препараты*

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

*Антикоагулянты и антипротромботические препараты*

В связи с потенциальным повышенным риском кровотечений, связанных с фармакодинамическим взаимодействием, необходимо проявлять осторожность при совместном применении дулоксетина и антикоагулянтов или антипротромботических препаратов. Кроме того, при совместном применении дулоксетина и варфарина повышалось значение международного нормализованного отношения (МНО). Тем не менее, одновременное применение дулоксетина и варфарина в стабильных условиях у здоровых добровольцев в рамках клинического исследования фармакологии не выявило клинически значимого изменения показателя МНО от среднего или изменения фармакокинетики право- или левовращающего изомера варфарина.

*Антациды и антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов*

Совместное применение дулоксетина и алюминий- и магнийсодержащих антацидов или дулоксетина и фамотидина не оказывало значительного влияния на степень абсорбции дулоксетина при применении дозы в 40 мг.

*Индукторы изофермента CYP1A2*

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что по сравнению с некурящими пациентами у курящих пациентов концентрация дулоксетина в плазме почти на 50 % ниже.

*Препараты, в высокой степени связывающиеся с белками крови*

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

#### Особые указания

*Обострение маниакального/гипоманиакального состояния*

Как и при применении аналогичных препаратов, оказывающих воздействие на ЦНС, дулоксетин следует с осторожностью применять у пациентов с маниакальными эпизодами в анамнезе.

*Эпилептические припадки*

Как и при применении аналогичных препаратов, оказывающих воздействие на ЦНС, дулоксетин следует с осторожностью применять у пациентов с эпилептическими припадками в анамнезе.

*Мидриаз*

Наблюдались случаи мидриаза при приеме дулоксетина, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении дулоксетина у пациентов с повышенным внутриглазным давлением или у лиц с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

*Повышение артериального давления*

В единичных случаях отмечался подъём артериального давления в период лечения дулоксетином. У пациентов с артериальной гипертензией и/или иными сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано проводить измерение артериального давления.

*Суицидальное поведение*

Опасность совершения суицида существует у всех пациентов с депрессией и некоторыми другими психическими расстройствами. Эта опасность может сохраняться вплоть до наступления ремиссии. Вследствие этого пациенты, у которых опасность совершения самоубийства наиболее высока, должны в процессе фармакотерапии находиться под тщательным медицинским наблюдением. Также как приём других препаратов, имеющих сходный с дулоксетином механизм фармакологического действия (СИОЗС, ИОЗСН), приём дулоксетина в процессе лечения, либо при его прекращении в ряде случаев был сопряжён с развитием суицидальных мыслей и суицидального поведения. Применение дулоксетина у пациентов младше 18 лет не исследовалось, поэтому препарат Дулоксетин Канон не предназначен для использования у таких пациентов. Причинно-следственная связь между приёмом дулоксетина и возникновением суицидальных явлений у пациентов данной возрастной группы не установлена. В то же время некоторые аналитические обзоры результатов ряда исследований с применением антидепрессантов для лечения психических расстройств указывают на повышенный риск развития суицидальных мыслей и/или суицидального поведения у детей, подростков и взрослых младше 25 лет по сравнению с плацебо. Врачам следует убедить пациентов в любое время сообщать обо всех беспокоящих их мыслях и чувствах.

*Повышенный риск кровотечений*

СИОЗС и ИОЗСН, в том числе дулоксетин, могут увеличить риск развития кровотечений, в том числе желудочно-кишечных (см. раздел «Побочные действия»). Поэтому дулоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим антикоагулянты и/или лекарственные препараты, влияющие на функции тромбоцитов (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), аспирин) и пациентам со склонностью к кровотечениям в анамнезе.

*Гипонатриемия*

Очень редко сообщалось о случаях гипонатриемии (в некоторых случаях содержание натрия в сыворотке крови было ниже, чем 110 ммоль/л). Большинство из этих случаев происходило у пациентов пожилого возраста, особенно в сочетании с измененным балансом жидкости в недавнем анамнезе или при наличии условий, предрасполагающих к изменению баланса жидкости. Гипонатриемия может проявляться в виде неспецифических симптомов (таких как головокружение, слабость, тошнота, рвота, спутанность сознания, сонливость, вялость). Признаки и симптомы, проявившиеся в более тяжелых случаях, включали обмороки, падения и судороги.

*Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)*

У пациентов, получающих ингибитор обратного захвата серотонина в комбинации с ИМАО, отмечались случаи серьезных реакций, иногда с летальным исходом, среди которых встречались гипертермия, ригидность, миоклонус, периферические нарушения с возможными резкими колебаниями показателей жизненно важных функций и изменения психического статуса, включающие выраженное возбуждение с переходом в делирий и кому. Эти реакции также наблюдались у пациентов, которым незадолго до назначения ИМАО был отменен ингибитор обратного захвата серотонина. В некоторых случаях у пациентов наблюдался симптомы, характерные для злокачественного нейрореплетического синдрома. Эффекты комбинированного применения дулоксетина и ИМАО не оценивались ни у людей, ни у животных. Поэтому, учитывая тот факт, что дулоксетин является ингибитором обратного захвата и серотонина, и норадреналина, не рекомендуется принимать дулоксетин в комбинации с ИМАО или в течение, как минимум 14 дней после прекращения лечения ИМАО. Основываясь на продолжительности T<sub>1/2</sub> дулоксетина, следует сделать перерыв, как минимум, на 5 дней после окончания приема дулоксетина перед приёмом ИМАО.

*Нарушение функции печени и почек*

У пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) или тяжёлой печёночной недостаточностью наблюдается повышение концентрации дулоксетина в плазме крови. Если у таких пациентов приём дулоксетина клинически обоснован, следует применять более низкие начальные дозы препарата.

*Повышение активности печеночных ферментов*

У некоторых пациентов, принимавших дулоксетин в клинических исследованиях, отмечалось повышение активности ферментов печени. Наблюдаемые отклонения носили, как правило, преходящий характер и исчезали самопроизвольно, либо после отмены дулоксетина. Серьезное повышение активности печеночных ферментов (в 10 раз и более превышающее верхнюю границу нормы), а также поражение печени холестатического или смешанного генеза отмечались редко, и в ряде случаев были связаны с избыточным употреблением алкоголя, либо предшествующим заболеванием печени. Рекомендовано с осторожностью применять дулоксетин у пациентов, употребляющих алкоголь в значительных количествах, а также с имеющимся заболеванием печени.

#### Влияние на способность управления транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности

В ходе исследований дулоксетина не было выявлено нарушений психомоторных реакций, когнитивных функций и памяти. Однако прием препарата может сопровождаться сонливостью. В связи с этим пациентам, принимающим дулоксетин, следует проявлять осторожность при необходимости управления транспортными средствами или работы с механизмами, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### Форма выпуска

Капсулы кишечнорастворимые 30 мг, 60 мг.

По 7, 10, 14 или 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 капсул или по 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или по 1, 2, 6 контурных ячейковых упаковок по 14 капсул, или по 2, 4 контурных ячейковых упаковок по 15 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в упаковке производителя.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности** 3 года. Не применять по истечении срока годности.

#### Условия отпуска

По рецепту.

#### Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

*Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях* можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

**Производитель** ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

Россия, 141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63. www.canonpharma.ru