

У пациентов с сопутствующей депрессией начальная и поддерживающая доза составляет 60 мг в сутки (см. также рекомендации выше).

При проведении клинических исследований была показана эффективность доз до 120 мг/сутки, кроме того, проводилась оценка таких доз с точки зрения безопасности. Поэтому у пациентов с недостаточным ответом на дозу препарата Дулоксетин Канон 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 препарата Дулоксетин Канон составляет 60 мг 1 раз в день, вне зависимости от приема пищи. Во время клинических исследований также проводили оценку безопасности применения доз дулоксетина от 60 мг до максимальной дозы 120 мг в сутки, разделенных на равные дозы. Концентрация дулоксетина в плазме характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Поэтому у некоторых пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг/сутки могут отмечаться улучшения при применении более высокой дозы.

Оценку ответа на терапию следует проводить после 2 месяцев. У пациентов с недостаточным начальным ответом улучшение ответа по истечении данного периода времени маловероятно.

Следует регулярно проводить оценку терапевтического эффекта (не реже чем один раз в три месяца). *Хронический болевой синдром скелетно-мышечной системы (в том числе обусловленный фибромиалгией, хронический болевой синдром в нижних отделах спины и при остеоартрозе коленного сустава).*

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам для лечения генерализованного тревожного расстройства рекомендуется начальная доза препарата Дулоксетин Канон 30 мг в течение 2-х недель перед началом применения дулоксетина в целевой дозе 60 мг. В дальнейшем возможно применение препарата в дозе свыше 60 мг в день для достижения хорошего результата. Систематическая оценка приёма препарата в дозе свыше 120 мг не проводилась. При применении дулоксетина по другим показаниям корректировка дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Прекращение терапии

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

Побочное действие

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

Резюме нежелательных реакций

Нижe представлены нежелательные реакции и отклонения в лабораторных показателях, отмеченные в клинических исследованиях и/или в пострегистрационном периоде:

Частоту встречаемости определяли следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Инфекции и инвазии:

Нечасто: ларингит.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактическая реакция, гиперчувствительность.

Эндокринные нарушения:

Редко: гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания:

Часто: снижение аппетита.

Нечасто: гипергликемия (особенно часто отмечается у пациентов с сахарным диабетом).

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

Психические нарушения:

Часто: бессонница, агитация, снижение либидо, тревога, нарушения оргазма, необычные сновидения. *Нечасто:* суицидальные мысли^{5,7}, нарушение сна, бруксизм, дезориентация, апатия.

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

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль, сонливость.

Часто: головокружение, летаргия, тремор, парестезия.

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

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

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: чёткость зрения.

Нечасто: миопия, ухудшение зрения.

Редко: глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Часто: шум в ушах¹.

Нарушения: вертиго, боль в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

Часто: ощущение сердцебиения.

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

Нарушения со стороны сосудов:

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

Нечасто: обмороч², гипертензия^{3,7}, ортостатическая гипотензия², похолодание конечностей.

Редко: гипертонический криз^{3,6}.

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

Часто: зевота.

Нечасто: чувство стеснения в горле, носовое кровотечение.

Редко: интерстициальная болезнь легких¹⁰, эозинофильная пневмония⁸.

Желудочно-кишечные нарушения:

Очень часто: тошнота, сухость во рту.

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

Нечасто: желудочно-кишечные кровотечения⁷, гастрознтрит, отрыжка, гастрит, дисфагия.

Редко: стоматит, запах изо рта, гематохезия, микрокопический колит⁹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: гепатит³, повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), острое поражение печени.

Редко: печеночная недостаточность⁶, желтуха⁸.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: повышенное потоотделение, сыпь.

Нечасто: ночное потоотделение, крапивница, контактный дерматит, холодный пот, реакции фотосенсибилизации, повышенная склонность к образованию сыняков.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона⁸, ангионевротический отек⁶.

Очень редко: кожный васкулит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Часто: скелетно-мышечные боли, мышечный спазм.

Нечасто: мышечное напряжение, мышечные судороги.

Редко: тризм (спазм жевательных мышц).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: дизурия (расстройство мочеиспускания), поллажурия (учащенное мочеиспускание).

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

Редко: аномальный запах мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Часто: эректильная дисфункция, нарушение семяизвержения, задержка семяизвержения.

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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: падения⁸, утомляемость.

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

Лабораторные и инструментальные данные:

Часто: снижение массы тела.

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

Редко: повышение концентрации холестерина в крови.

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

²Случаи ортостатической гипотензии и синкопе отмечались чаще в начале терапии.

³См. раздел «С осторожностью».

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

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

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

⁷Статистически значимые отличия от плацебо отсутствуют.

⁸Падения чаще отмечались среди пациентов пожилого возраста (≥65 лет).

⁹Оценочная частота на основании данных всех клинических исследований.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Обычно при приеме СИОЗС и ИОЗСН эти явления имеют слабую или умеренную степень выраженности и ограниченный характер. Тем не менее, у некоторых пациентов, эти явления могут быть более тяжелыми и/или длительными. Поэтому при отсутствии необходимости в дальнейшей терапии дулоксетином рекомендуется проводить постепенное снижение дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «С осторожностью»).

В 3-х клинических исследованиях (до 12-ти недель) при приеме дулоксетина у пациентов с болевой формой периферической диабетической нейропатии наблюдалось незначительное увеличение глюкозы в крови натощак. При этом концентрация гликозилированного гемоглобина, как у принимавших дулоксетин, так и в группе плацебо оставалась стабильной. При продолнии этих исследований (до 52-х недель) было отмечено некоторое увеличение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c), и в группе пациентов, получавших дулоксетин, и в группе пациентов, получавших обычную терапию, однако в группе пациентов, получавших дулоксетин, повышение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) было на 0,3 % выше. В отношении концентрации глюкозы натощак и общего холестерина в крови у пациентов, принимавших дулоксетин, наблюдалось небольшое увеличение этих показателей по сравнению с небольшим снижением, отмеченным в группе пациентов, получавших обычную терапию. 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

Симптомы

Известно о случаях передозировки в клинических исследованиях с одномоментным приёмом внутрь до 5400 мг дулоксетина как одного, так и в сочетании с другими препаратами. Было зафиксировано несколько летальных исходов, по большей части при передозировке несколькими препаратами одновременно, однако в одном случае была зафиксирована передозировка дулоксетином (без сочетания с другими препаратами) в дозе около 1000 мг. Передозировка дулоксетином (изолированная или комбинированная) может сопровождаться следующими симптомами: сонливость, кома, клонические судороги, серотониновый синдром, рвота и тахикардия.

Лечение

Специфический антидот не известен, однако, в случае развития серотонинового синдрома возможно коррекционное лечение ципрогептадином и применение методов нормализации температуры тела. Следует обеспечить достаточный приток свежего воздуха. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и следить за основными показателями жизнедеятельности, наряду с проведением симптоматического и поддерживающего лечения. Промывание желудка может быть показано в том случае, если прошло мало времени с момента 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. Не следует одновременно применять дулоксетин и селективные ИМАО обратимого действия, такие как моклобемид. Пациентам, принимающим дулоксетин, не следует назначать антибиотик линезолид, так как он является неселективным ИМАО обратимого действия.

Ингибиторы изофермента CYP1A2

В связи с тем, что изофермент CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременный приём дулоксетина с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2, вероятно, приведет к повышению концентрации дулоксетина. Мощный ингибитор изофермента CYP1A2 флувоксамин (100 мг 1 раз в день) снижал средний плазменный клиренс дулоксетина примерно на 77 % и увеличивал значения AUC₀₋₆ в 6 раз. Таким образом, не следует применять дулоксетин одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP1A2 (например,

с флувоксаминном). При применении дулоксетина с ингибиторами изофермента CYP1A2 (например, некоторыми хинолоновыми антибиотиками) следует соблюдать осторожность и рассматривать применение меньших доз дулоксетина.

Препараты, влияющие на ЦНС

Риск одновременного применения дулоксетина с другими препаратами, активно влияющими на ЦНС, систематически не изучался, за исключением случаев, описанных в этом разделе. Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина вместе с другими препаратами и средствами, влияющими на ЦНС, особенно с теми, которые имеют схожий механизм действия, включая алкоголь и седативные средства (бензодиазепины, морфиномиметики, антипсихотики, фенобарбитал, седативные антигистаминные препараты). Одновременное применение с другими препаратами, обладающими серотонинергическим действием (например, ИОЗСН, СИОЗС, триптанами и трамадолом), может приводить к развитию серотонинового синдрома.

Серотониновый синдром.

В редких случаях при совместном применении СИОЗС и ИОЗСН с серотонинэргическими препаратами наблюдался серотониновый синдром. Необходимо соблюдать осторожность при применении дулоксетина совместно с серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, ИОЗСН, трициклические антидепрессанты (кломипрамин или амитриптилин), ИМАО (например, моклобемид и линезолид), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), венлафаксин или триптаны, трамадол, хинидин и триптофан.

Влияние дулоксетина на другие лекарственные препараты

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP1A2

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

Препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2D6

Дулоксетин является умеренным ингибитором изофермента CYP2D6. При приёме дулоксетина в дозе 60 мг 2 раза в день вместе с однократным приёмом дезипрамина, субстрата изофермента CYP2D6, значения AUC дезипрамина повышались в 3 раза. Одновременный приём дулоксетина (40 мг 2 раза в день) повышал значения AUC толтеродина (2 мг 2 раза в день) на 71 %, но не оказывал влияния на фармакокинетику его активного 5-гидроксиметаболита, поэтому не требовалось коррекции дозы. Следует проявлять осторожность при применении дулоксетина с препаратами, которые в основном метаболизируются изоферментом CYP2D6 (рисперидон, трициклические антидепрессанты, такие как нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), в особенности если они имеют узкий терапевтический индекс (например, флекаинид, пропafenон и метопролол).

Ингибиторы изофермента CYP2D6

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

Оральные контрацептивы и другие стероидные препараты

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

Антикоагулянты и антитромботические препараты

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

Влияние других лекарственных препаратов на дулоксетин

Антациды и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов

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

Индукторы изофермента CYP1A2

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

Препараты, в высокой степени связывающиеся с белками плазмы

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

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 быстрой 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 упаковок 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 °C в оригинальной упаковке (блистер в пачке). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация
ЗАО «Канонфарма продакшн»,
141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105
Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, написать 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

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»,

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

www.canonpharma.ru