

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11.11.2020 № 2595
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18442/01/01
UA/18442/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Симбія®

Склад:

діюча речовина: duloxetine;

1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду 33,7 мг або 67,3 мг, що еквівалентно дулоксетину 30 мг або 60 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний, гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, гіпромелози фталат (HP-55), триетилцитрат, тальк;

оболонка капсули (для дозування 30 мг): титану діоксид (E 171), діамантовий блакитний FCF (E 133), гіпромелоза (E 464), заліза оксид чорний (E 172);

оболонка капсули (для дозування 60 мг): титану діоксид (E 171), гіпромелоза (E 464), заліза оксид чорний (E 172).

Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 30 мг: капсули з непрозорим корпусом сірого кольору та непрозорою кришечкою синього кольору, з маркуванням «DLX 30»;

капсули 60 мг: капсули з непрозорим корпусом сірого кольору та непрозорою кришечкою білого кольору, з маркуванням «DLX 60».

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної та норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі. Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у центральній нервовій системі.

Фармакокінетика.

Абсорбція. При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому лікарського засобу. Вживання їжі затримує час абсорбції, час досягнення максимальної концентрації збільшується з 6 до 10 годин, при цьому всмоктування зменшується (приблизно на 11 %).

Розподіл. Дулоксетин ефективно зв'язується з білками сироватки крові (приблизно на 96 %) як з альбуміном, так і з α_1 -кислим глікопротеїном. Печінкова або ниркова недостатність не впливають на зв'язування білків.

ОРИГІНАЛ

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

[Handwritten signature]

Метаболізм. Дулоксетин метаболізується за участю ізоферментів CYP2D6 і CYP1A2. Метаболіти, що утворюються, фармакологічно не активні.

Виведення. Період напіввиведення дулоксетину становить 12 годин. Середній кліренс дулоксетину у плазмі крові – 101 л/годину.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалось подвійне збільшення концентрації дулоксетину і величин площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями. Отже, для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю необхідно застосовувати нижчу початкову дозу. Фармакокінетичні дані про дулоксетин обмежені у пацієнтів із легким або середнім пошкодженням нирок.

Печінкова недостатність

Помірне захворювання печінки (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) впливало на фармакокінетику дулоксетину. Порівняно зі здоровими добровольцями видимий кліренс плазми дулоксетину був на 79 % нижчий, видимий термін напіврозпаду був у 2,3 раза довший і AUC – у 3,7 раза вищий у пацієнтів із помірними захворюваннями печінки. Фармакокінетику дулоксетину та його метаболітів не вивчали у пацієнтів з легкою або тяжкою печінковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Протипоказання.

Протипоказанням для застосування лікарського засобу є підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Дулоксетин не можна призначати разом із неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (MAO) або принаймні протягом 14 днів після припинення лікування інгібіторами MAO. З огляду на період напіврозпаду дулоксетину інгібітори MAO не можна призначати принаймні протягом 5 днів після припинення лікування дулоксетином.

Симбію® не можна призначати хворим із нестабільною гіпертензією, оскільки це може спровокувати гіпертонічний криз.

Лікарський засіб не можна призначати хворим із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну – до 30 мл/хв).

Симбію® не слід призначати пацієнтам із захворюваннями печінки, оскільки це може спричинити печінкову недостатність.

Дулоксетин не рекомендується призначати дітям у зв'язку з недостатністю даних щодо його безпеки та ефективності застосування цієї вікової категорії пацієнтів.

Симбію® не слід призначати у комбінації з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2) через підвищення концентрації дулоксетину у плазмі крові.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP1A2. Під час клінічного вивчення у разі одночасного призначення теофіліну, субстрату CYP1A2, із дулоксетином (60 мг 2 рази на добу щодня) їх фармакокінетики не впливали значно одна на одну.

Інгібітори CYP1A2. Оскільки CYP1A2 бере участь у метаболізмі дулоксетину, сумісне застосування дулоксетину зі сильнодіючими інгібіторами CYP1A2 ймовірно призведе до підвищення концентрації дулоксетину. Флувоксамін (100 мг 1 раз на добу), що є сильнодіючим інгібітором CYP1A2, зменшує кліренс дулоксетину у плазмі крові приблизно на 77 % і збільшує AUC_{0-t} у 6 разів. У зв'язку з цим Симбію® не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2, зокрема з флувоксаміном.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP2D6. Дулоксетин – помірний інгібітор CYP2D6. У разі призначення дулоксетину в дозі 60 мг 2 рази на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується у 3 рази. Сумісне застосування дулоксетину (40 мг 2 рази на добу) збільшує стаціонарний AUC толтеродину (2 мг 2 рази на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксилметаболіту, тому ніяких коригувань дозування не рекомендується. З обережністю рекомендується застосовувати препарат Симбія® разом із лікарськими засобами, які переважно метаболізуються CYP2D6 (рисперидон, трициклічні антидепресанти [TCAs], такі як нортриптилін, амітриптилін та іміпрамін), особливо якщо вони мають вузький терапевтичний індекс (наприклад, флекаїнід, пропafenон і метопролол).

Лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему. При призначенні дулоксетину у комбінації з іншими лікарськими засобами і речовинами, що діють на центральну нервову систему, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни, морфіноміметики, антипсихотики, фенобарбітал, седативні антигістамінні препарати), необхідно вживати певні запобіжні заходи.

Інгібітори MAO. Дулоксетин не слід призначати разом із неселективними необоротними інгібіторами MAO через ризик виникнення серотонінового синдрому. При прийомі оборотних селективних інгібіторів MAO, наприклад моклобеміду, ризик виникнення серотонінового синдрому менший, проте застосування такої комбінації не рекомендується. Антибіотик лінезолід – це зворотний неселективний інгібітор MAO, його не слід призначати пацієнтам, які отримують лікарський засіб Симбія® (див. розділ «Особливості застосування»).

Серотоніновий синдром. Потрібно з обережністю призначати Симбію® в комбінації з серотонінергічними та трициклічними антидепресантами, такими як кломіпрамін або амітриптилін, разом із моклобемідом або лінезолідом, препаратами трави звіробою (*Hypericum perforatum*) або триптанами, трамадолом, пептидином, триптофаном.

Пероральні контрацептиви та інші стероїдні агенти. Результати досліджень *in vitro* показують, що дулоксетин не стимулює каталітичну активність CYP3A. Специфічних досліджень взаємодії препарату *in vivo* не проводили.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин з обережністю призначають разом із пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з підвищенням ризику виникнення кровотечі через фармакодинамічну взаємодію. Крім того, було зафіксовано збільшення показників INR, коли пацієнтам, які отримували варфарин, вводили дулоксетин. Проте одночасне застосування дулоксетину та варфарину у стаціонарних умовах у здорових добровольців у рамках дослідження клінічної фармакології не призвело до клінічно значущої зміни в INR з початкового рівня або у фармакокінетиці R- або S-варфарину.

Лікарські засоби, що містять дулоксетин. Необхідно уникати супутнього застосування з іншими лікарськими засобами, що містять дулоксетин.

Лікарські засоби, що містять траву звіробою. При сумісному застосуванні часто виникають побічні реакції.

Антациди та антагоністи H₂. Одночасне застосування дулоксетину з антацидами, що містять алюміній і магній, або дулоксетину з фамотидином, не впливало на швидкість або ступінь поглинання дулоксетину після введення пероральної дози 40 мг.

Індуктори CYP1A2. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що курці мають майже на 50 % нижчу концентрацію дулоксетину у плазмі крові порівняно з особами, які не палять.

Особливості застосування.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ

Пацієнтам із високим ризиком суїциду під час лікування необхідно перебувати під суворим наглядом, оскільки до настання значної ремісії не виключена можливість спроби суїциду.

Можливість застосування дулоксетину гідрохлориду не вивчалася у пацієнтів віком до 18 років, тому він не призначений для застосування цій віковій групі.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Епілептичні напади та манії. Як і у випадку застосування інших лікарських засобів, що діють на центральну нервову систему, для пацієнтів з епілептичними нападами, манією або біполярними розладами в анамнезі дулоксетин необхідно призначати з дотриманням запобіжних заходів.

Мідріаз. Були повідомлення про прояв мідріазу у зв'язку з прийомом дулоксетину, тому призначати дулоксетин пацієнтам із підвищеним внутрішньоочним тиском або при небезпеці гострої вузькокутової глаукоми потрібно з обережністю.

Артеріальний тиск та серцебиття. У деяких пацієнтів прийом дулоксетину призводить до підвищення артеріального тиску та клінічно значущої артеріальної гіпертензії. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується моніторинг артеріального тиску. Це може бути пов'язано з норадренергічним ефектом дулоксетину. Повідомляли про випадки гіпертонічного кризу з дулоксетином, особливо в пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Тому у пацієнтів з відомою артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску, особливо протягом першого місяця лікування. Лікарський засіб Симбія® слід з обережністю застосовувати пацієнтам, чий стан може бути поставлений під загрозу через збільшення пульсу або підвищення артеріального тиску. Також слід з обережністю застосовувати дулоксетин із лікарськими засобами, які можуть погіршити його метаболізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для пацієнтів, у яких спостерігається стійке підвищення артеріального тиску під час прийому Симбія®, слід вирішити питання щодо зменшення дози або поступового припинення застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією лікарський засіб Симбія® не слід застосовувати (див. розділ «Протипоказання»).
Ниркова недостатність. Підвищена концентрація дулоксетину у плазмі крові спостерігається у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок при гемодіалізі (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок див. розділ «Протипоказання». Інформацію про пацієнтів з легкою або середньою дисфункцією нирок див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Геморагії. Повідомляли про розлади кровотечі, такі як синці, зокрема пурпура, шлунково-кишкові кровотечі, зі селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (C133C) і селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (C133CH), включаючи дулоксетин. Пацієнтам, які приймають антикоагулянти та/або лікарські засоби, які можуть впливати на функцію тромбоцитів (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) або ацетилсаліцилова кислота), та пацієнтам з відомою схильністю до кровотечі рекомендується обережність.

Синдром серотоніну. Як і у випадку з іншими серотонінергічними агентами, при лікуванні дулоксетином серотоніновий синдром може стати потенційно небезпечним для життя, особливо при одночасному застосуванні інших серотонінергічних засобів (включаючи C133C, C133CH, трициклічні антидепресанти або триптани), агенти, які погіршують метаболізм серотоніну, такі як інгібітори MAO, або з антипсихотичними засобами або іншими антагоністами допаміну, які можуть впливати на серотонінергічні системи нейромедіаторів (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміну психічного стану (наприклад, ажіотаж, галюцинації, кома), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардія, лабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м'язові аберації (наприклад, гіперрефлексія, некогерентність) та/або симптоми шлунково-кишкового тракту (наприклад, нудота, блювання, діарея).

Якщо одночасне лікування дулоксетином та іншими серотонінергічними засобами, які можуть впливати на серотонінергічні та/або дофамінергічні нейромедіаторні системи, є клінічно обґрунтованим, рекомендується ретельний нагляд за пацієнтом, особливо під час ініціювання лікування та збільшення дози.

Гіпонатріємія. При застосуванні дулоксетину зафіксовано випадки гіпонатріємії, включаючи

випадки з рівнем натрію у сироватці крові нижче 110 ммоль/л. Гіпонатріємія може бути спричинена синдромом невідповідної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ). Більшість випадків гіпонатріємії було зафіксовано у людей літнього віку, особливо у поєднанні з умовами, які призводять до зміни балансу рідини. Необхідно з обережністю призначати препарат пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку гіпонатріємії (наприклад, пацієнтам літнього віку), пацієнтам із цирозом печінки, дегідратованим пацієнтам та пацієнтам, які отримують діуретики.

Препарати, що містять траву звіробою. Побічні реакції можуть бути більш поширеними при одночасному застосуванні лікарського засобу Симбія® та препаратів, що містять траву звіробою (*Hypericum perforatum*).

Синдром відміни. Симптоми синдрому відміни виникають часто, особливо при раптовому припиненні лікування. Ризик виникнення симптомів відміни при застосуванні СИЗС і СИЗСН залежить від декількох факторів, включаючи тривалість і дозу терапії та швидкість зменшення дози. Найчастіше описані реакції наведено в розділі «Побічні реакції». Зазвичай ці симптоми легкі або помірні, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими, зазвичай трапляються протягом перших кількох днів після припинення лікування. Дуже рідко такі симптоми спостерігалися у пацієнтів, які випадково пропустили дозу. Ці симптоми самостійно зменшуються і зазвичай зникають протягом 2 тижнів, хоча в деяких осіб вони можуть бути тривалими (2-3 місяці або більше). Тому рекомендується поступово зменшувати дозу дулоксетину при припиненні лікування протягом не менше 2 тижнів відповідно до потреб пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Акатизія/психомоторне занепокоєння. Прояви акатизії (характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним занепокоєнням і потребою рухатися, часто супроводжуючись неможливістю сидіти або стояти на місці) виникають протягом перших кількох тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози може бути шкідливим.

Підвищення рівня ензимів печінки. З дулоксетином були зареєстровані випадки пошкодження печінки, включаючи серйозне підвищення рівня ферментів печінки (>10-кратна верхня межа норми), гепатит та жовтяниця (див. розділ «Побічні реакції»). Найчастіше про ці явища повідомлялося протягом перших місяців лікування. Ушкодження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть спричинити ушкодження печінки.

Сексуальна дисфункція. СИЗС/СИЗСН можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомляли про довготривалу статеву дисфункцію, коли симптоми тривали, незважаючи на припинення прийому СИЗС/СИЗСН.

Суїцид.

Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад. Депресія пов'язана із підвищеним ризиком суїцидального мислення, нанесенням ушкоджень собі та суїциду (явища, пов'язані із суїцидом). Ризик існує до досягнення значної ремісії. Стан пацієнта необхідно суворо контролювати до досягнення значного покращання, оскільки ремісія може не настати протягом кількох перших тижнів лікування або більше. Із загального клінічного досвіду відомо, що ризик суїциду підвищується на початкових етапах лікування.

Інші психічні стани, при яких призначається Симбія®, також асоційовані з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних явищ. Окрім того, ці психічні стани можуть бути коморбідні, якщо вони супроводжують великий депресивний розлад. Таким чином, необхідно вживати застережні заходи при лікуванні пацієнтів як із великим депресивним розладом, так і з іншими психічними станами. У пацієнтів, які мають в анамнезі суїцидальні явища або значний рівень суїцидального мислення, ризик виникнення суїцидальної поведінки більший, тому необхідно здійснювати більш ретельний контроль під час лікування. Повідомлялося про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після її припинення. Протягом терапії, особливо на ранніх етапах, необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, насамперед за тими, які знаходяться у групі ризику, а також здійснювати відповідну зміну дозування. Пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні

бути поінформовані про необхідність контролювати будь-яке клінічне погіршення, суїцидальну поведінку або думки та незвичні зміни в поведінці та негайно звернутися до лікаря при їх виникненні.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль. Зафіксовано поодинокі випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки під час терапії дулоксетином або одразу після її закінчення, як і при прийомі інших лікарських засобів із подібною фармакологічною дією (антидепресанти). Лікарі мають інформувати пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які відчуття занепокоєння.

Люди літнього віку. Дані щодо застосування лікарського засобу Симбія® у дозуванні 120 мг людям літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені. Тому слід бути обережними при застосуванні препарату пацієнтам літнього віку з максимальним дозуванням (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Серйозні реакції з боку шкіри. У постмаркетингових дослідженнях дуже рідко повідомлялося про такі реакції з боку шкіри: ангіоневротичний набряк, контузія, крововиливи, синдром Стівенса-Джонсона, забиття, кропив'янка.

Лікарські засоби, що містять дулоксетин. Дулоксетин під різними торговельними марками застосовують за кількома показаннями (діабетичний нейропатичний біль, головний депресивний розлад, генералізований тривожний розлад та стресове нетримання сечі). Слід уникати застосування кількох із цих лікарських засобів одночасно.

Наявність цукрози. Не можна призначати кишковорозчинні капсули Симбія® пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції, недостатністю сахарози-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах дулоксетин не вплинув на чоловічу фертильність, а ефекти у жінок проявилися лише у дозах, що спричинили материнську токсичність.

Вагітність

Адекватні і контрольовані дослідження дії лікарського засобу на вагітних жінках не проводилися, тому застосування його у період вагітності не рекомендується. Немає достатніх даних щодо застосування дулоксетину вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали, що репродуктивна токсичність при системному впливі (AUC) дулоксетину нижча, ніж максимальний клінічний вплив. Потенційний ризик для людини невідомий. Епідеміологічні дані свідчать, що застосування СИЗЗС у період вагітності, особливо на пізніх термінах вагітності, може збільшити ризик стійкої легеневої гіпертензії у новонароджених (PPHN). Хоча зв'язок PPHN із лікуванням СИЗЗС не досліджували, цей потенційний ризик не може бути виключений із застосуванням дулоксетину з урахуванням відповідного механізму дії (гальмування повторного прийому серотоніну). Як і при прийомі інших серотонінергічних лікарських засобів, у немовлят можуть спостерігатися симптоми синдрому відміни, якщо мати застосовувала дулоксетин перед пологами. Симптоми синдрому відміни включають ортостатичну гіпотензію, тремор, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, утруднення ковтання, смоктання, дихальні розлади, епілептичні напади. У більшості випадків ці симптоми спостерігалися одразу після народження або протягом кількох перших днів життя. Необхідно рекомендувати жінкам під час прийому дулоксетину повідомляти лікаря про те, що вони завагітніли або збираються завагітніти.

Застосування лікарського засобу під час вагітності рекомендується лише за умови, якщо очікуваний ефект перевищує ризик.

Період годування груддю

Дулоксетин слабо екскретується у грудне молоко. Приблизна доза, яку отримує дитина (з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла), становить 0,14 % від материнської дози. Безпека застосування дулоксетину дітям невідома, тому годування груддю під час прийому дулоксетину не рекомендується.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу дулоксетину на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Лікарський засіб може виявляти седативний ефект та запаморочення. Під час лікування пацієнтам слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Великий депресивний розлад. Початкова та рекомендована підтримуюча доза становить 60 мг 1 раз на добу, застосовують незалежно від вживання їжі. Дозування понад 60 мг 1 раз на добу до максимальної дози 120 мг на добу були оцінені з точки зору безпеки. Проте немає клінічних даних про те, що для пацієнтів, які не реагують на початкову рекомендовану дозу, буде ефективним збільшення дози.

Терапевтична реакція зазвичай спостерігається через 2-4 тижні лікування.

Після стійкого антидепресивного ефекту рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців для уникнення рецидиву. У пацієнтів, котрі реагують на дулоксетин, і при анамнезі повторних епізодів великої депресії слід розглянути подальше тривале лікування в дозі 60-120 мг на добу.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль. Рекомендована початкова доза становить 60 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. Деяким пацієнтам можна призначати добову дозу вище 60 мг до максимальної дози 120 мг на добу, розподіленої на 2 прийоми.

Терапевтичний ефект лікування виявляється протягом 2 місяців. У хворих із неадекватною початковою реакцією додаткова реакція після цього періоду навряд чи можлива. Необхідно регулярно оцінювати терапевтичну користь (принаймні кожні 3 місяці).

Генералізований тривожний розлад. Рекомендована початкова доза становить 30 мг 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі. У разі недостатнього ефекту лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу. За умов недостатнього ефекту лікування в дозі 60 мг можна розглядати підвищення дози до 90 або 120 мг на добу.

Терапевтичний ефект лікування виявляється протягом 2-4 тижнів. Після закріплення відповіді рекомендується продовжувати лікування протягом декількох місяців, щоб уникнути рецидиву.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Корекція дози для пацієнтів зі слабкою та помірною стадіями ниркової недостатності не потрібна (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв). Для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю у термінальній стадії (кліренс креатиніну <30 мл/хв) лікарський засіб Симбія® не застосовується.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Лікарський засіб не можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки або печінковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку не рекомендується регулювати дози лише на основі віку. Як і при застосуванні будь-яких лікарських засобів, слід бути обережними при лікуванні людей літнього віку, особливо при застосуванні лікарського засобу Симбія® у дозі 120 мг на добу при великому депресивному розладі або генералізованому тривожному розладі.

Припинення лікування. Слід уникати раптового припинення лікування. Дозу потрібно поступово зменшувати протягом періоду щонайменше від одного до двох тижнів, щоб зменшити ризик реакцій відміни. Якщо нестерпні симптоми виникають після зменшення дози або після припинення лікування, то можна відновити застосування препарату у раніше встановленій дозі. Згодом лікар може продовжувати зменшувати дозу, але більш поступово.

Діти.

Клінічні дослідження щодо застосування дулоксетину дітям (віком до 18 років) не проводилися, тому його не застосовують у педіатричній практиці.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Передозування.

Клінічні дані щодо передозування дулоксетину обмежені. Повідомляли про випадки передозування при застосуванні дулоксетину в дозі 5400 мг як монотерапії або у комбінації з іншими лікарськими засобами. Зафіксовано летальні випадки, насамперед при змішаному передозуванні, а також при застосуванні дулоксетину в дозі приблизно 1000 мг.

Симптоми. Симптоми передозування (переважно при комбінації з іншими лікарськими засобами) включали сонливість, кому, серотоніновий синдром, судоми, епілептичні напади, блювання та тахікардію.

Лікування при передозуванні. Специфічні антидоти невідомі, при появі серотонінового синдрому необхідне специфічне лікування (ципрогептадин та/або контроль температури). Прохідність дихальних шляхів необхідно перевірити. Рекомендується проводити моніторинг серцевої діяльності та контроль основних показників життєдіяльності разом із відповідними симптоматичними і підтримуючими заходами. Промивання шлунка може бути доцільним, якщо воно проводиться одразу після прийому лікарського засобу або пацієнтам з наявними симптомами передозування. Активоване вугілля зменшує абсорбцію лікарського засобу. Дулоксетин має великий об'єм розподілу в організмі, у зв'язку з чим форсований діурез, гемоперфузія та обмінна перфузія навряд чи будуть корисні.

Побічні реакції.

Повідомлялося про запаморочення, нудоту і головний біль (>5 %) як про несприятливі симптоми при припиненні прийому дулоксетину. При припиненні прийому лікарського засобу також спостерігались порушення чутливості, порушення сну, збудження або тривожність, тремор, дратівливість, діарея та гіпергідроз. У таблиці наведено побічні реакції при прийомі дулоксетину відповідно до даних, отриманих зі спонтанних звітів та у процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

Оцінка частоти: дуже часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ та $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ та $< 1\%$), рідко ($\geq 0,01\%$ та $< 0,01\%$), дуже рідко ($< 0,01\%$).

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
З боку органів зору				
	Розпливчасте зображення	Мідріаз, розлади зору, сухість очей	Глаукома	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату				
	Дзвін у вухах ¹	Запаморочення, біль у вухах		
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння				
	Позіхання, орофарингеальний біль	Відчуття стискання у горлі, носова кровотеча		
З боку шлунково-кишкового тракту				
Нудота (24,3 %), сухість у роті (12,8 %)	Запор, діарея, блювання, диспепсія, метеоризм, біль у животі	Шлунково-кишкові кровотечі ⁷ , гастроентерит, відрижка, гастрит	Стоматит, неприємний запах з рота, наявність крові у випорожненнях, мікроскопічний коліт	
З боку печінки і жовчовивідних шляхів				
		Підвищений рівень печінкових ензимів (АлАТ, АсАТ, основна фосфатаза),	Жовтяниця ⁶ , печінкова недостатність ⁶	

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

		гепатит ³ , гостре ураження печінки		
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>				
	Дизурія	Затримка сечі, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі	Аномальний запах сечі	
<i>З боку ендокринної системи</i>				
			Гіпотиреоз	
<i>З боку обміну речовин, метаболізму</i>				
	Зниження апетиту	Гіперглікемія (особливо у пацієнтів із цукровим діабетом)	Дегідратація, гіпонатріємія, СНСАДГ	
<i>З боку нервової системи</i>				
Головний біль (14,3 %), сонливість (10,7 %), запаморочення (10,2 %)	Тремор, парестезія	Міоклонія, акатизія ⁷ , нервозність, розлади уваги, летаргія, дискінезія, порушення смаку, синдром неспокійних ніг, поганий сон	Серотоніновий синдром ⁶ , судоми ¹ , психомоторне занепокоєння ⁶ , екстрапірамідні розлади ⁶	
<i>З боку психіки</i>				
	Безсоння, ажитація, зниження лібідо, тривожність, аномальні видіння та аномальний оргазм	Розлади сну, бруксизм, дезорієнтація, апатія, суїцидальне мислення ^{5,7}	Манія, галюцинації, агресія та злобність ⁴ , суїцидальна поведінка ^{5,7}	
<i>З боку серцево-судинної системи</i>				
	Відчуття серцебиття, припливи	Тахікардія, суправентрикулярна аритмія, фібриляція, найчастіше передсердна. Артеріальна гіпертензія ^{3,7} , підвищення артеріального тиску ³ , ортостатична гіпотензія ² , втрата свідомості ² , відчуття холоду в кінцівках	Гіпертонічний криз ^{3,6}	
<i>З боку імунної системи</i>				
			Анафілактичні реакції, гіперчутливість	
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>				
	Підвищене	Нічне потіння,	Ангіоневротичний	Шкірний

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

	потовиділення, висипання	контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, фотосенсибілізація, підвищена схильність до утворення синців	набряк ⁶ , синдром Стівенса-Джонсона ⁶	васкуліт
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>				
	Кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм	Посмикування м'язів, відчуття скутості м'язів	Тризм	
<i>З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз</i>				
	Еректильна дисфункція, порушення або затримка еякуляції	Менструальні розлади, статеві розлади, гінекологічні кровотечі	Симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія	
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>				
	Стомлюваність	Біль у грудях ⁷ ; падіння ⁸ ; погане самопочуття, відчуття холоду, відчуття «повзання мурашок», спрага, нездужання, відчуття жару, порушення ходи		
<i>Інфекції та інвазії</i>				
		Ларингіт		
<i>Лабораторні показники</i>				
	Зменшення маси тіла	Збільшення маси тіла, підвищення рівня креатинфосфокінази	Підвищення рівня холестеролу в крові	

- ¹ Випадки судом та дзвін у вухах спостерігалися після переривання лікування.
- ² Випадки ортостатичної гіпотензії та втрати свідомості спостерігалися переважно на початку лікування.
- ³ Пацієнтам, у яких спостерігається постійне підвищення артеріального тиску при прийомі дулоксетину, необхідно зменшувати дозу або поступово припиняти терапію лікарським засобом.
- ⁴ Про випадки агресії та злості повідомлялося на початку лікування та після переривання лікування.
- ⁵ Про випадки суїцидального мислення та суїцидальної поведінки повідомлялося на початку лікування та одразу після переривання лікування.
- ⁶ Встановлена частота побічних реакцій з постмаркетингових досліджень, що не спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях.
- ⁷ Статистично значуще не відрізняються від плацебо.
- ⁸ Випадки падінь спостерігалися частіше у людей літнього віку (≥65 років).

Припинення терапії (особливо раптове переривання) часто супроводжується синдромом відміни. Найчастішими побічними реакціями у такому випадку є запаморочення, сонливість, порушення чутливості (включаючи парестезію), порушення сну (включаючи безсоння та

11-

сильні марення), слабкість, занепокоєння чи агресивність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, дратівливість, діарея, гіпергідроз та вертиго. Рекомендується поступове припинення терапії. Зазвичай для СІЗЗС і СІЗЗСН ці події є легкими або середніми та самоконтрольними, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути серйозними та/або тривалими. Тому рекомендується поступове припинення терапії за рахунок скорочення дози, якщо лікування дулоксетином більше не потребується (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

У 12-тижневій гострій фазі досліджень дулоксетину у пацієнтів з діабетичним нейропатичним болем спостерігали невеликі, але статистично значущі підвищення рівня глюкози в крові натще у пацієнтів із застосуванням дулоксетину. HbA1c був стабільним як у пацієнтів, які приймали як дулоксетин, так і плацебо. У фазі продовження цих досліджень, яка тривала до 52 тижнів, спостерігалось збільшення рівня HbA1c як у групі дулоксетину, так і в групі звичайного догляду, однак середнє збільшення у групі лікування дулоксетином становило 0,3 %. Також спостерігалось незначне збільшення рівня глюкози в крові натще та загального холестерину у пацієнтів, які застосовували дулоксетин, тоді як у цих лабораторних дослідженнях спостерігалось незначне зменшення кількості груп ризику.

Інтервал QT з корекцією серцевого ритму у пацієнтів, які приймали дулоксетин, не відрізнявся від пацієнтів, які приймали плацебо. Ніяких клінічно значущих відмінностей у вимірюваннях QT, PR, QRS або QTcB між пацієнтами, які приймали дулоксетин та плацебо, не спостерігалось.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), які перебувають на гемодіалізі, спостерігається підвищення рівня дулоксетину у плазмі крові.

Гепатит/підвищення рівня печінкових ферментів.

Повідомлялося про випадки ушкодження печінки, що включали значне підвищення рівня печінкових ферментів (збільшення до 10 разів вище норми), гепатит та жовтяницю. Більшість цих явищ траплялися протягом першого місяця лікування. Найбільш частий варіант печінкового ушкодження – гепатоцелюлярний. Дулоксетин необхідно з обережністю призначати пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть спричинити ушкодження печінки.

Повідомлялося про незначне підвищення рівня калію в крові. Нечасто спостерігалися транзиторні аномальні значення рівня калію у пацієнтів, які отримували лікування дулоксетином, порівняно з плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 капсул у блістері, по 4 блістери в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Виробник. Балканфарма-Дупниця АД.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Вул. Самоковско Шосе 3, Дупниця 2600, Болгарія.

Дата останнього перегляду.

[Handwritten signatures]

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є