

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.02.2018 № 213
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16564/01/01
UA/16564/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.10.2020 № 2313

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЮЛОК®
(DYULOK)

Склад:

діюча речовина: duloxetine;

1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду – 33,7 мг або 67,4 мг, що еквівалентно дулоксетину – 30 мг або 60 мг;

допоміжні речовини: цукор сферичний, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000, тальк, цукроза, гідроксипропілметилцелюлози ацетату сукцинат, триетилцитрат;

капсула желатинова тверда № 3 (для капсул 30 мг):

склад оболонки капсули: титану діоксид (E 171), індигодин синій (E 132), желатин;

капсула желатинова тверда № 1 (для капсул 60 мг):

склад оболонки капсули: титану діоксид (E 171), індигодин синій (E 132), хіноліновий жовтий (E 104), еритрозин (E 127), желатин.

Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

Капсули 30 мг: тверда желатинова капсула № 3, корпус синього кольору, кришечка білого кольору. Вміст капсули – пелети білого або майже білого кольору.

Капсули 60 мг: тверда желатинова капсула № 1, корпус синього кольору, кришечка кольору слонової кістки. Вміст капсули – пелети білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X21.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі дулоксетин добре всмоктується. Максимальна концентрація досягається через 6 годин після прийому препарату. Прийом 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 (> 90 %).

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 – 101 л/год.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які постійно перебувають на діалізі, спостерігалось подвійне збільшення концентрації дулоксетину і величин експозиції (AUC) порівняно зі здоровими суб'єктами. Отже, для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю використовувати нижчу початкову дозу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю.

Лікування генералізованого тривожного розладу.

Протипоказання.

Протипоказанням для застосування препарату є підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Дулоксетин не можна призначати разом з 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 дулоксетиним.

Дюлок[®] не можна призначати хворим з нестабільною гіпертензією, оскільки це може спровокувати гіпертонічний криз.

Дюлок[®] не можна призначати хворим з термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну до 30 мл/хв).

Дюлок[®] не слід призначати пацієнтам із захворюваннями печінки – 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.

Дюлок[®] 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.

Ліки, що метаболізуються за допомогою CYP1A2. Під час клінічного вивчення у разі одночасного призначення теofilіну, субстрату CYP1A2, із дулоксетиним (60 мг двічі на добу щодня) їх фармакокінетики не впливали значно одна на одну.

Інгібітори CYP1A2. Оскільки CYP1A2 бере участь у метаболізмі дулоксетину, сумісне застосування дулоксетину із 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 приблизно на 77 %. У зв'язку з цим Дюлок[®] не можна призначати разом з інгібіторами CYP1A2.

Ліки, що метаболізуються за допомогою CYP2D6. Дулоксетин – помірний інгібітор CYP2D6. У разі призначення дулоксетину у дозі 60 мг двічі на добу з разовою дозою дезипраміну, який є субстратом CYP2D6, AUC дезипраміну збільшується в 3 рази. Сумісне призначення дулоксетину (40 мг двічі на добу) збільшує стаціонарний AUC толтеродину (2 мг двічі на добу) на 71 %, але не впливає на фармакокінетику 5-гідроксилметаболіту. У зв'язку з цим при призначенні дулоксетину з інгібіторами CYP2D6, що мають вузький терапевтичний індекс, необхідно вживати певні запобіжні заходи.

Ліки, що діють на центральну нервову систему. При призначенні дулоксетину у комбінації з іншими ліками і речовинами, що діють на центральну нервову систему, особливо з подібним механізмом дії, включаючи алкоголь та седативні лікарські засоби, необхідно вживати певні запобіжні заходи.

Інгібітори MAO. Дулоксетин не слід призначати разом з неселективними необоротними інгібіторами моноаміноксидази (MAO) через ризик виникнення серотонінового синдрому. При прийомі оборотних селективних інгібіторів моноаміноксидази (MAO), наприклад моклобеміду,

ризик виникнення серотонінового синдрому менший, проте застосування такої комбінації не рекомендується.

Серотоніновий синдром. Потрібно з обережністю призначати Дюлок® в комбінації з серотонінергічними та трициклічними антидепресантами, препаратами трави звіробою, трамаолом, пептидином, триптофаном.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Дулоксетин з обережністю призначають разом з пероральними антикоагулянтами та антитромботичними засобами у зв'язку з підвищенням ризику виникнення кровотечі через фармакодинамічну взаємодію.

Лікарські засоби, що містять дулоксетин.

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

Препарати, що містять траву звіробою.

При сумісному застосуванні із препаратом Дюлок® часто виникають побічні реакції.

Особливості застосування.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ

Пацієнтам з 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 молодше 18 років, і він не призначений для використання у цій віковій групі.

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

Мідрія. 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. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або іншими захворюваннями серця рекомендується моніторинг артеріального тиску. Пацієнтам із постійно підвищеним артеріальним тиском потрібно зменшувати дози або поступово відмінити препарат. Лікування пацієнтів з нестабільною гіпертензією не є доцільним.

Геморагії. Повідомлялося про кілька випадків геморагій, зокрема про пурпуру, шлунково-кишкову кровотечу та крововиливи.

Гіпонатріємія. Необхідно з обережністю призначати хворим із підвищеним ризиком виникнення гіпонатріємії: людям літнього віку, особам з недостатністю антидіуретичного гормону, особам з цирозом печінки.

Синдром відміни. Симптоми синдрому відміни є досить частими, особливо при різкому припиненні лікування. Припинення лікування має здійснюватися протягом не менше 2 тижнів із поступовим зменшенням дози.

Акатизія/психомоторне занепокоєння. Подібні прояви виникають протягом перших кількох тижнів лікування.

Підвищення рівнів ензимів печінки. Значне підвищення ензимів печінки (у 10 разів більше за норму) чи ураження печінки з холестазом або значне підвищення ензимів разом з ураженням печінки виникали рідко. Найчастіше про ці явища повідомлялося протягом перших місяців лікування. Ушкодження печінки найчастіше має гепатоцелюлярний характер. Необхідно з обережністю призначати дулоксетин пацієнтам, які приймають препарати, що можуть спричинити ушкодження печінки.

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

Суїцид.

Великий депресивний розлад та генералізований тривожний розлад.

Депресія пов'язана із підвищеним ризиком суїцидального мислення, нанесення ушкоджень собі та суїциду (явищ, пов'язаних з 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 Дюлок[®], також асоційовані із 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.

Діабетичний периферичний нейропатичний біль.

Повідомлялося про 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 препарату Дюлок[®] у дозуванні 120 мг людям літнього віку з великим депресивним розладом та генералізованим тривожним розладом обмежені.

Серйозні реакції з боку шкіри.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні і контрольовані дослідження дії препарату на вагітних жінок не проводилися, тому застосування препарату у період вагітності не рекомендується. 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 повідомляти лікаря про те, що вони завагітніли або збираються завагітніти під час прийому дулоксетину.

Застосування препарату під час вагітності рекомендується лише за умови, якщо очікуваний ефект перевершує ризик.

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

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

Під час лікування пацієнтам слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

При великому депресивному розладі. Дулоксетин призначається у дозі 60 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

Деяким пацієнтам можна рекомендувати добову дозу вище 60 мг – до максимальної дози 120 мг на добу, розподіленої на 2 прийоми. Можливість призначення доз понад 120 мг систематично не оцінювалася.

При діабетичному периферичному нейропатичному болю. Рекомендована початкова доза

становить 60 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому 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.

При генералізованому тривожному розладі. Рекомендована початкова доза становить 30 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому 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.

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

Пацієнти з печінковою недостатністю. Дюлок[®] не можна призначати пацієнтам із захворюваннями печінки.

Вік. Жодних змін дози препарату при призначенні пацієнтам літнього віку не потрібно.

Діти.

Клінічні дослідження щодо застосування дулоксетину дітям не проводилися, тому препарат не застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.

Клінічні дані стосовно передозування дулоксетину обмежені. Є повідомлення про випадки прийому великих доз дулоксетину (до 1400 мг), окремо або в комбінації з іншими ліками, що не мали летальних наслідків. Симптоми передозування (переважно при комбінації з іншими ліками) включали сонливість, кому, серотоніновий синдром, 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 шлунку може бути доцільним, якщо воно проводиться одразу після прийому препарату або пацієнтам з наявними симптомами передозування. Активоване вугілля зменшує абсорбцію препарату. 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 препарату 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 ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

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

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Інфекції та інвазії				
		Ларингіт		
Ендокринні розлади				
			Гіпотиреоз	
Імунні розлади				
			Анафілактичні реакції, гіперчутливість	
Метаболічні розлади				

	Зниження апетиту	Гіперглікемія	Дегідратація, гіпонатріємія, недостатність АДГ ⁶	
Психічні розлади				
	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}	
Розлади нервової системи				
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	
Порушення зору				
	Розпливчасте зображення	Мідріаз, розлади зору, сухість очей	Глаукома	
Порушення слуху				
	Дзвін у вухах ¹	Запаморочення, біль у вухах		
Серцеві розлади				
	Серцебиття	Тахікардія, суправентрикулярна аритмія, фібриляція, найчастіше передсердна		
Судинні розлади				
	Припливи	Артеріальна гіпертензія ^{3,7} , підвищення артеріального тиску ³ , ортостатична гіпотензія ² , втрата свідомості ² , відчуття холоду в кінцівках	Гіпертонічний криз ^{3,6}	
Розлади системи дихання				
	Позіхання, орофарингеальний біль	Відчуття стискання у горлі, носова кровотеча		
Шлунково-кишкові розлади				
Нудота (24,3 %), сухість у роті (12,8 %)	Запор, діарея, блювання, диспепсія, метеоризм, біль в животі	Шлунково-кишкові кровотечі ⁷ , гастроентерит, відрижка, гастрит	Стоматит, неприємний запах з рота, наявність крові у випорожненнях	
Гепатобіліарні розлади				

		Підвищений рівень печінкових ензимів (АлАТ, АсАТ, основна фосфатаза), гепатит ³ , гостре ураження печінки	Жовтяниця ⁶ , печінкова недостатність ⁶	
Порушення з боку шкіри та похідних шкіри				
	Підвищене потовиділення, висипання	Нічне потіння, контактний дерматит, кропив'янка, холодний піт, фотосенсибілізація, підвищена схильність до утворення синців	Ангіоневротичний набряк ⁶ , синдром Стівенса–Джонсона ⁶	
Розлади з боку кістково-м'язової та сполучної тканини				
	Кістково- м'язовий біль, м'язовий спазм	Посмикування м'язів, відчуття скутості м'язів	Тризм	
Розлади з боку нирок та сечового міхура				
	Дизурія	Затримка сечі, утруднений початок сечовипускання, ніктурія, поліурія, зниження току сечі	Аномальний запах сечі	
Порушення репродуктивної системи				
	Еректильна дисфункція, порушення або затримка еякуляції	Менструальні розлади, статеві розлади, гінекологічні кровотечі	Симптоми менопаузи, галакторея, гіперпролактинемія	
Загальні розлади				
	Стомлюваність	Біль у грудях ⁷ ; падіння ⁸ ; погане самопочуття, відчуття холоду, відчуття «повзання мурашок», спрага, нездужання, відчуття жару, порушення ходи		
Проведені дослідження				
	Зниження 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 припинити терапію препаратом.

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 були більш частими у людей літнього віку (≥ 65 років).

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

слабкість, занепокоєння чи агресивність, нудота та/або блювання, тремор, головний біль, дратівливість, діарея, гіпергідроз та вертиго. Рекомендується поступове припинення терапії.

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 ліки, що можуть спричинити ушкодження печінки.

Повідомлялося про незначне підвищення рівнів калію в крові. Нечасто спостерігалися транзиторні аномальні значення рівнів калію у пацієнтів, які отримували лікування дулоксетином, у порівнянні із плацебо.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули кишковорозчинні тверді по 30 мг або 60 мг. По 10 капсул у блистерах. По 3 або 6 блистерів у пачці (пакування із in bulk фірми-виробника Лабораторіос Нормон, С.А., Іспанія).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

Дата останнього перегляду. 12.10.2020.