

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата**

СИМБАЛТА® (СУМБАЛТА®)

Регистрационный номер **П №016058/01**

Торговое название препарата: Симбалта®

Международное непатентованное название (МНН): Дулоксетин

Химическое название: (+) - (S) - N-метил-γ-(1-нафтилокси) - 2-тиофенпропиламина гидрохлорид

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

Каждая капсула содержит:

активное вещество: дулоксетина гидрохлорид, эквивалентный 30 мг или 60 мг дулоксетина;

вспомогательные вещества:

содержимое капсулы - сахароза, гипромеллоза, сахар гранулированный (не более 92% сахарозы, крахмал), тальк, гипромеллозы ацетата сукцинат, триэтилцитрат, краситель белый (титана диоксид, гипромеллоза);

оболочка капсулы - индигокармин, титана диоксид, натрия лаурилсульфат, желатин, краситель железа оксид жёлтый (только для капсул 60 мг).

Описание

Капсулы 30 мг: непрозрачные, синие/белые, твёрдые желатиновые капсулы (размер 3) с нанесёнными на них зелёными чернилами дозировкой «30 mg» и идентификационным кодом «9543».

Капсулы 60 мг: непрозрачные, синие/зелёные, твёрдые желатиновые капсулы (размер 1) с нанесёнными на них белыми чернилами дозировкой «60 mg» и идентификационным кодом «9542».

Содержимое капсул представляет собой таблетки от белого до серовато-белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антидепрессант.

Код АТХ N06AA.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дулоксетин является антидепрессантом, ингибитором обратного захвата серотонина и норэпинефрина, и слабо подавляет захват дофамина, не обладая значимым сродством к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. Механизм действия дулоксетина при лечении депрессии заключается в подавлении обратного захвата серотонина и норэпинефрина, в результате чего повышается серотонинергическая и норадренергическая нейротрансмиссия в 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 приёме внутрь. Всасывание начинается через 2 часа после приёма препарата. Максимальная концентрация препарата достигается спустя 6 часов после приёма.

Приём пищи не влияет на максимальную концентрацию препарата, но увеличивает время достижения максимальной концентрации 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 1-глобулином, 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 CYP2D6, так и 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 дулоксетина составляет 12 часов. Средний клиренс дулоксетина составляет 101 л/ч.

Отдельные 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 (AUC – площадь под кривой концентрация/время выше и продолжительность периода полувыведения препарата больше у пожилых), этих различий недостаточно для изменения дозы в зависимости только от возраста пациентов.

Нарушение функции почек: у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек (терминальная стадия ХПН – хронической почечной недостаточности), находящихся на гемодиализе, значения C_{max} (максимальная концентрация) 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 печёночной недостаточности может наблюдаться замедление метаболизма и выведения дулоксетина. После однократного приёма 20 мг дулоксетина у 6 пациентов с циррозом печени с умеренным нарушением функции печени (Класс В по Child-Pugh) продолжительность периода полувыведения дулоксетина была примерно на 15% выше, чем у здоровых людей соответствующего пола и возраста с пятикратным увеличением средней экспозиции (AUC).

Несмотря на то, что C_{\max} у пациентов с циррозом была такой же, как и у здоровых людей, период полувыведения был, примерно, в 3 раза длиннее.

Показания к применению

- Депрессия.
- Болевая форма диабетической нейропатии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату.
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) (см. раздел «Особые указания»).
- Некомпенсированная закрытоугольная глаукома.

С осторожностью

При обострении маниакального/гипоманиакального состояния, эпилептических припадках, мидриазе, нарушении функции печени или почек, при вероятности суицидальных попыток (см. раздел «Особые указания»).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Из-за недостаточного опыта применения дулоксетина во время беременности, препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для пациентки 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.

Ввиду того, что дулоксетин выделяется с грудным молоком (доза плода составляет из расчета мг/кг массы тела приблизительно 0.14% от дозы матери), не рекомендуется кормление грудью во время терапии дулоксетином.

Способ применения и дозы

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

Рекомендуемая начальная доза дулоксетина составляет 60 мг 1 раз в день вне зависимости от приёма пищи.

У некоторых пациентов для достижения хорошего результата необходимо увеличить дозу с 60 мг 1 раз в день до максимальной дозы 120 мг в день в два приёма. Систематическая оценка приёма препарата в дозе свыше 120 мг не проводилась.

У пациентов с почечной недостаточностью: начальная доза должна составлять 30 мг 1 раз в день у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек (терминальная стадия ХПН) (клиренс креатинина <30 мл/мин).

У пациентов с нарушением функции печени: следует снизить начальную дозу препарата или сократить кратность приёма у пациентов с циррозом.

Возраст: рекомендуется применение препарата у пациентов ≥ 18 лет. Клинического опыта применения дулоксетина у пациентов до 18 лет нет.

Побочное действие

С частотой $\geq 10\%$ отмечались: головокружение (кроме вертиго), сухость во рту, тошнота, запор, нарушения сна (сонливость или бессонница) и головная боль. Головная боль отмечалась реже, чем на фоне приёма плацебо.

Реже (от ≥ 1 до $< 10\%$) отмечались: диарея, рвота, тремор, снижение аппетита, снижение веса, слабость, повышенное потоотделение, приливы, нечёткость зрения, аноргазмия, затруднённое мочеиспускание, снижение либидо, задержка и нарушение эякуляции и эректильная дисфункция, сердцебиение, мышечная напряженность и/или подёргивание, летаргия, тревога, зевота, ночная потливость, повышение лабораторных показателей печени, изменение вкуса, расстройство сна.

Очень редко ($\geq 1\%$) отмечались: глаукома, гепатит, желтуха, анафилактические реакции, повышение уровня аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и аспаратаминотрансферазы, билирубина, гипонатриемия, ангионевротический отёк, сыпь, синдром Стивенс-Джонсона, крапивница, ортостатическая гипотония и синкопе (особенно в начале лечения), тахикардия, мидриаз, расстройство зрения, отрыжка, гастроэнтерит, стоматит, озноб, плохое самочувствие, чувство жара и/или холода, жажда, повышение артериального давления, увеличение веса, возбуждение, бруксизм, приливы, периферическое чувство холода, дезориентировка, никтурия, дегидратация, фотосенсибилизация.

Головокружение, тошнота, головная боль отмечались как частые неблагоприятные эффекты при отмене дулоксетина.

В ходе клинических испытаний у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии были выявлены следующие данные о возможном влиянии дулоксетина на концентрацию глюкозы. При кратковременном приёме (до 12 недель) может наблюдаться незначительное увеличение глюкозы в крови натощак, однако на фоне сохранения стабильного уровня гликозилированного гемоглобина. На фоне длительной терапии (до 52-х недель) было отмечено некоторое увеличение уровня гликозилированного гемоглобина, которое на 0.3% превосходило увеличение соответствующего показателя у пациентов, получавших другое лечение; наблюдалось также небольшое увеличение концентрации глюкозы натощак и общего холестерина в крови.

Спонтанные (постмаркетинговые) сообщения

Эндокринная система:

Крайне редко ($< 0.01\%$): нарушение секреции антидиуретического гормона.

Центральная нервная система:

Крайне редко ($< 0.01\%$): экстрапирамидный синдром, серотониновый синдром.

Крайне редко (0.01%– 0.1%): галлюцинации.

Мочеполовая система:

Крайне редко (0.01%– 0.1%): задержка мочи.

Передозировка

Известно о случаях передозировки при одномоментном приёме внутрь до 2000 мг дулоксетина как одного, так и в сочетании с другими препаратами. Передозировка может сопровождаться следующими симптомами (преимущественно в случаях сочетанной передозировки): серотониновый синдром, сонливость, рвота, клонические судороги. Крайне редко и также преимущественно в случаях сочетанной передозировки сообщалось о фатальных последствиях.

Лечение при передозировке. Специфический антидот не известен, однако, в случае развития серотонинового синдрома возможно коррекционное лечение ципрогептадином и применение методов нормализации температуры тела. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и следить за основными показателями жизнедеятельности, наряду с проведением симптоматического и поддерживающего лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Ингибиторы CYP1A2. В связи с тем, что CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременный приём дулоксетина с потенциальными ингибиторами CYP1A2, вероятно, приведёт к повышению концентрации дулоксетина. Мощный ингибитор CYP1A2 флувоксамин (100 мг 1 раз в день) снижал средний плазматический клиренс дулоксетина примерно на 77%. Следует проявлять осторожность при назначении дулоксетина с ингибиторами CYP1A2 (например, некоторые хинолоновые антибиотики) и следует использовать меньшие дозы дулоксетина.

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

Ингибиторы CYP2D6. Так как CYP2D6 участвует в метаболизме дулоксетина, одновременное применение дулоксетина с потенциальными ингибиторами 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 CYP2D6 (например, SSRI) 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.

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

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 отменён ингибитор обратного захвата серотонина. В некоторых случаях у пациентов наблюдались симптомы, характерные для нейролептического злокачественного синдрома. Эффекты комбинированного применения дулоксетина и ИМАО не оценивались ни у людей, ни у животных. Поэтому, учитывая тот факт, что дулоксетин является ингибитором и серотонина, и норэпинефрина, не рекомендуется принимать дулоксетин в комбинации с ИМАО или 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 приёма дулоксетина перед приёмом ИМАО.

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.

Суицидальное поведение: депрессивные состояния сопровождаются высоким риском развития суицидального мышления и поведения. Вследствие этого пациенты с диагнозом депрессии, находящиеся на лечении дулоксетином, должны информировать врача о любых беспокоящих мыслях и чувствах.

Мидриаз: наблюдались случаи мидриаза при приёме дулоксетина, поэтому следует проявлять осторожность при назначении дулоксетина пациентам с повышенным внутриглазным давлением или у лиц с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

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

Повышение артериального давления: в единичных случаях отмечался подъём артериального давления в период лечения дулоксетином. У пациентов с гипертонией и/или иными сердечно-сосудистыми

заболеваниями рекомендовано проводить измерение артериального давления.

Повышение показателей печёночных ферментов: отмечались случаи функционального повышения уровня ферментов печени (особенно у пациентов с избыточным употреблением алкоголя), которые были преходящими и обратимыми. Рекомендовано с осторожностью применять дулоксетин у данной группы пациентов.

Вождение автомобиля и выполнение работ, требующих повышенного внимания

На фоне приёма дулоксетина могут наблюдаться седация и сонливость. В связи с этим пациентам, принимающим дулоксетин, следует проявлять осторожность при управлении опасными механическими средствами, в том числе автомобилем.

Форма выпуска

Капсулы 30 мг или 60 мг.

Упаковка:

По 7 капсул в блистер: по 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

По 14 капсул в блистер: по 1, 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре 15–30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Список Б.

Срок годности

2 года.

Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

«Лилли С.А.», Испания

Lilly S.A., Avda, De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

Лилли С.А., Авда, Де Ла Индустрия, 30, 28108, Алкобендас, Мадрид, Испания

Представительство в России:

Эли Лилли Восток С.А., 123317, Москва, Краснопресненская наб., д. 18

тел. 258 50 01

факс 258 50 05