Симбалта



Код АТХ:

- N06AX21

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дулоксетин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, размер №3, непрозрачные, с крышечкой синего цвета с нанесенным зелеными чернилами идентификационным кодом "9543" и корпусом белого цвета с нанесенной зелеными чернилами дозировкой "30 mg"; содержимое капсул - пеллеты от белого до серовато-белого цвета.

	1 капс.
дулоксетин (в форме гидрохлорида)	30 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза - 11.2 мг, сахароза - 18.1 мг, сахар гранулированный - 40.6 мг, тальк - 23.6 мг, гипромеллозы ацетата сукцинат - 22.4 мг, триэтилцитрат - 4.5 мг, краситель белый (титана диоксид, гипромеллоза) - 14.9 мг.

Состав оболочки капсулы: индигокармин - 0.11625 мг, титана диоксид - 1.77255 мг, натрия лаурилсульфат - 0.06875 мг, желатин - q.s. до 50 мг.
Надпечатка: зеленые чернила TekPrint SB-4028 - следовые количества.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, размер №1, непрозрачные, с крышечкой синего цвета с нанесенным белыми чернилами идентификационным кодом "9542" и корпусом зеленого цвета с нанесенной белыми чернилами дозировкой "60 mg"; содержимое капсул - пеллеты от белого до серовато-белого цвета.

	1 капс.
дулоксетин (в форме гидрохлорида)	60 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза - 22.3 мг, сахароза - 36.2 мг, сахар гранулированный - 80.9 мг, тальк - 47.1 мг, гипромеллозы ацетата сукцинат - 44.6 мг, триэтилцитрат - 8.9 мг, краситель белый (титана диоксид, гипромеллоза) - 29.6 мг.

Состав оболочки капсулы: индигокармин - 0.18006 мг, титана диоксид - 0.69848 мг, натрия лаурилсульфат - 0.10763 мг, желатин - q.s. 76 мг, краситель железа оксид желтый - 0.13449 мг.
Надпечатка: белые чернила TekPrint SB-0007P - следовые количества.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

14 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и слабо подавляет захват допамина, не обладает значимым сродством к гистаминовым, допаминовым, холино- и адренорецепторам. Механизм действия дулоксетина заключается при лечении депрессии заключается в подавлении обратного захвата серотонина и норадреналина, в результате этого 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 невропатической этиологии.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь дулоксетин хорошо абсорбируется из ЖКТ, всасывание начинается через 2 ч после приема, C_{max} достигается через 6 ч после приема. Прием одновременно с пищей не влияет на величину C_{max}, но увеличивает время достижения C_{max} с 6 до 10 ч, что косвенно уменьшает степень всасывания (приблизительно на 11%).

Распределение

Кажущийся V_d составляет около 1640 л. Связывание с белками плазмы высокое (более 90%), в основном с альбумином и кислым α_1-глобулином. Нарушения со стороны печени или почек не оказывают влияния на степень связывания с белками плазмы.

Метаболизм

Дулоксетин активно биотрансформируется с участием изоферментов CYP2D6 и CYP1A2, которые катализируют образование двух основных метаболитов (4-гидроксидулоксетина глюкуронид, 5-гидрокси,6-метоксидулоксетина сульфат). Циркулирующие метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 12 ч. Средний клиренс дулоксетина составляет 101 л/ч. Выводится с мочой в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При проведении исследований установлены некоторые различия между фармакокинетическими процессами у мужчин и женщин (средний клиренс дулоксетина ниже у женщин), но необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола нет.

При проведении исследований установлены некоторые различия между фармакокинетическими процессами между пациентами среднего и пожилого возраста (AUC и $T_{1/2}$ больше у пожилых), но необходимости в коррекции дозы в зависимости только от возраста пациентов нет.

У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, значения C_{max} и AUC дулоксетина увеличивались в 2 раза. В связи с этим следует рассмотреть целесообразность уменьшения дозы препарата у пациентов с клинически выраженными нарушениями функции почек.

У пациентов с клиническими признаками печеночной недостаточности возможно замедление метаболизма и выведения дулоксетина. После однократного приема дулоксетина в дозе 20 мг у 6 пациентов с циррозом печени и умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) продолжительность $T_{1/2}$ дулоксетина была примерно на 15% выше, чем у здоровых людей соответствующего пола и возраста с пятикратным увеличением средней величины AUC. Несмотря на то, что C_{max} у пациентов с циррозом была такой же, как и у здоровых людей, $T_{1/2}$ приблизительно в 3 раза больше.

Показания к применению:

— депрессия;

— болевая форма диабетической невропатии;

— генерализованное тревожное расстройство;

— хронический болевой синдром костно-мышечной системы (в т.ч. обусловленный фибромиалгией, хронический болевой синдром в
нижних отделах спины и при остеоартрозе коленного сустава).

Относится к болезням:

- Болевой синдром
- Депрессия
- Неврит
- Неврозы
- Остеоартрит
- Остеоартроз
- Тревожное расстройство
- Фиброз
- Фиброма

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— одновременное применение с ингибиторами МАО;

— некомпенсированная закрытоугольная глаукома;

— детский возраст до 18 лет;

— дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— заболевания печени, сопровождающиеся печеночной недостаточностью;

— одновременный прием мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина, эноксацина);

— тяжелая ХПН (КК менее 30 мл/мин);

— неконтролируемая артериальная гипертензия;

— детский возраст до 18 лет;

С *осторожностью* применяют при мании и биполярном расстройстве (в т.ч. в анамнезе), судорогах (в т.ч. в анамнезе), внутриглазной гипертензии или риске развития острого приступа закрытоугольной глаукомы, суицидальных мыслях и попытках в анамнезе, повышенном риске гипонатриемии (пожилые пациенты, цирроз печени, дегидратация, прием диуретиков), нарушении функции печени и почечной недостаточности (КК 30-60 мл/мин).

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не раздавливая. Нельзя добавлять препарат в пищу или смешивать его с жидкостями, т.к. это может повредить кишечнорастворимую оболочку пеллет.

Рекомендуемая начальная доза дулоксетина составляет 60 мг 1 раз/сут независимо от приема пищи.

У некоторых пациентов для достижения хорошего результата необходимо увеличить дозу с 60 мг 1 раз/сут до максимальной дозы 120 мг/сут в 2 приема. Систематическая оценка приема препарата в дозе свыше 120 мг не проводилась.

У **пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии (КК<30 мл/мин)** начальная доза препарата составляет 30 мг 1 раз/сут.

У **пациентов с нарушениями функции печени** следует снизить начальную дозу препарата или уменьшить кратность приема у пациентов с циррозом.

Применение препарата рекомендуется у пациентов старше 18 лет. Клинического опыта применения препарата у **пациентов в возрасте до 18 лет** нет.

Следует избегать резкой отмены терапии. При прекращении лечения дулоксетином дозу следует постепенно уменьшать в течение 1-2 недель для того, чтобы снизить риск развития синдрома "отмены". Если после снижения

дозы или после прекращения лечения возникают выраженные симптомы синдрома "отмены", то может быть рассмотрено продолжение приема ранее назначенной дозы. Впоследствии врач может продолжить снижение дозы, но еще более постепенно.

Побочное действие:

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

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

Таблица 1

Очень часто (>10%)	**Часто (<10% и ≥1%)**	**Нечасто (<1% и ≥0.1%)**	**Редко (< 0.1% и ≥ 0.01%)**	**Очень редко (< 0.01%)**
Инфекционные и паразитарные заболевания				
		ларингит		
Нарушения со стороны иммунной системы				
			анафилактическая реакция, гиперчувствительность	
Нарушения со стороны эндокринной системы				
			гипотиреоз	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				
снижение аппетита[15]		гипергликемия (особенно часто отмечается у пациентов с сахарным диабетом)	обезвоживание, гипонатриемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона[6]	
Нарушения психики				
бессонница[11]	ажитация[10], тревога, необычные сновидения[20], снижение либидо (включая потерю либидо), нарушение оргазма (включая аноргазмию)	суицидальные мысли[5,22], расстройства сна, бруксизм, дезориентация[19], апатия	суицидальное поведение[5,22], мания, галлюцинации, агрессия и враждебность[4]	
Нарушения со стороны нервной системы				
головная боль, сонливость[12], головокружение	тремор, парестезии[18]	миоклонус, акатизия[22], повышенная возбудимость, нарушение концентрации внимания, летаргия, дисгевзия, дискинезия, синдром беспокойных ног, снижение качества сна	серотониновый синдром[6], судороги[1], психомоторное возбуждение[6], экстрапирамидные расстройства[6]	
Нарушения со стороны органа зрения				
	нечеткость зрения	мидриаз, нарушение зрения	глаукома, сухость глаз	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				
	шум в ушах[1]	вертиго, боль в ушах		
Нарушения со стороны сердца				
	ощущение сердцебиения	тахикардия, суправентрикулярная аритмия, преимущественно фибрилляция предсердий		
Нарушения со стороны сосудов				
	гиперемия (включая "приливы")	гипертензия[3,22], повышение АД[3,14],	гипертонический криз[3,6]	

		похолодание конечностей, ортостатическая гипотензия[2], обмороки[2]		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
	зевота, боль в ротоглотке	чувство стеснения в горле, носовое кровотечение		
Нарушения со стороны ЖКТ				
тошнота (24.3%), сухость во рту (12.8%), запор	диарея, рвота, диспепсия (включая дискомфорт в животе), метеоризм, боль в животе[9]	желудочно-кишечные кровотечения[7], гастроэнтерит, отрыжка, гастрит, дисфагия	стоматит, запах изо рта, гематохезия	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
		гепатит[3], острое поражение печени	печеночная недостаточность[6], желтуха[6]	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	повышенное потоотделение, сыпь, зуд	ночное потоотделение, крапивница, контактный дерматит, холодный пот, фотосенсибилизация, повышенная склонность к образованию синяков	синдром Стивенса-Джонсона[6], ангионевротический отек [6]	контузия тканей
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани				
	костно-мышечная боль[17], скованность мышц[16], мышечные спазмы	мышечные судороги	тризм	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
	учащение мочеиспускания	задержка мочи, дизурия, затрудненное начало мочеиспускания, никтурия, полиурия, ослабление потока мочи	необычный запах мочи	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				
	эректильная дисфункция	нарушение эякуляции[21], задержка эякуляции, половая дисфункция, гинекологические кровотечения, нарушение менструального цикла, боль в яичках	симптомы менопаузы, галакторея, гиперпролактинемия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
повышенная утомляемость[13]	падения[8], изменение вкусовых ощущений	боль в груди[22], нетипичные ощущения, ощущение холода, жажда, озноб, недомогание, ощущение жара, нарушение походки		
Лабораторные и инструментальные данные				
	снижение массы тела	увеличение массы тела, повышение концентрации АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина, КФК, патологическое отклонение показателей печеночных ферментов, повышение концентрации калия в крови	увеличение концентрации холестерина в крови	

[1]Случаи судорог и шума в ушах были отмечены также и после завершения лечения дулоксетином.

[2] Ортостатическая гипотензия и обморок отмечались особенно в начале лечения.

[3] См. раздел «Особые указания».

[4] Случаи агрессии и враждебности отмечались особенно в начале лечения дулоксетином или после его завершения.

[5] Случаи суицидальных мыслей или суицидального поведения отмечались во время терапии дулоксетином или в ранний период после завершения лечения.

[6] Предполагаемая частота нежелательной реакции. Не наблюдались в ходе клинических исследований.

[7] Также включает в себя геморрагическую диарею, кровотечения из нижних отделов ЖКТ, рвоту кровью, геморроидальные кровотечения, мелену, ректальные кровотечения, язвенные кровотечения.

[8]Падения встречались чаще в пожилом возрасте (≥65 лет).

[9] Включая боль в верхних и нижних отделах живота, напряжение передней брюшной стенки, дискомфорт в животе, гастроинтестинальную боль.

[10] Включая внутреннюю дрожь, двигательное беспокойство, напряжение, психомоторное возбуждение.

[11] Включая пробуждения среди ночи, раннее утреннее пробуждение, трудности засыпания.

[12] Включая гиперсомнию, седацию.

[13]Включая астению.

[14]Включая увеличение систолического АД, диастолического давления, систолическую артериальную гипертензию, диастолическую гипертензию, гипертоническую болезнь, гипертонию.

[15]Включая анорексию.

[16]Включая мышечную ригидность.

[17]Включая миалгию и боль в шее.

[18]Включая гипестезию, гипестезию области лица, гипестезию области гениталий, парестезию ротовой полости, очень редко (<0.01%) ощущение удара электрическим током (при прекращении терапии).

[19] Включая спутанность сознания.

[20] Включая кошмары.

[21] Включая отсутствие эякуляции.

[22] Нет статистически значимых различий с плацебо.

Отмена дулоксетина (в особенности, одномоментная) чаще всего приводит к возникновению синдрома "отмены", включающего следующие симптомы: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), слабость, сонливость, ажитацию или тревогу, тошноту и/или рвоту, тремор, головную боль, раздражительность, диарею, гипергидроз и вертиго.

В целом, при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), эти явления имеют слабую или умеренную степень выраженности и ограниченный характер. Тем не менее, у некоторых пациентов, эти явления могут быть более тяжелыми и/или длительными. По этой причине при отмене дулоксетина рекомендуется постепенное снижение дозы.

При кратковременном приеме дулоксетина (до 12 недель) у пациентов с болевой формой периферической диабетической невропатии наблюдалось незначительное увеличение глюкозы в крови натощак на фоне сохранения стабильной концентрации гликозилированного гемоглобина, как у принимавших дулоксетин, так и в группе плацебо. При длительной терапии дулоксетином (до 52-х недель) было отмечено некоторое увеличение концентрации гликозилированного гемоглобина, которое на 0.3% превосходило увеличение соответствующего показателя у пациентов, получавших другое лечение. В отношении концентрации глюкозы натощак и общего холестерина в крови у пациентов, принимавших дулоксетин, наблюдалось небольшое увеличение этих показателей по сравнению с небольшим снижением, отмеченным в контрольной группе пациентов.

Корригированная (относительно ЧСС) величина интервала QT у пациентов, принимавших дулоксетин, не отличалась от таковой в группе плацебо. Клинически значимых различий между показателями интервалов QT, PR, QRS, или QTcB в группе пациентов, принимавших дулоксетин, и в группе плацебо не было.

Передозировка:

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

Симптомы (изолированной или комбинированной передозировки): сонливость, кома, клонические судороги, серотониновый синдром, рвота и тахикардия. В доклинических исследованиях (у животных) основные признаки интоксикации, связанной с передозировкой, относились к нарушениям со стороны ЦНС и пищеварительной системы и включали такие проявления, как тремор, клонические судороги, атаксию, рвоту и снижение аппетита.

Лечение: специфический антидот не известен, однако, в случае развития серотонинового синдрома возможно коррекционное лечение ципрогептадином и применение методов нормализации температуры тела. Следует обеспечить достаточный приток свежего воздуха. Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и следить за основными показателями жизнедеятельности, наряду с проведением симптоматического и поддерживающего лечения. Промывание желудка может быть показано в том случае, если прошло мало времени с момента приема 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Из-за недостаточного опыта применения дулоксетина при беременности, препарат следует назначать беременным только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода.

Пациентки должны быть предупреждены, что в случае наступления или планирования беременности в период лечения дулоксетином, им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу.

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

Как и при назначении других серотонинергических препаратов, синдром "отмены" может наблюдаться у новорожденных в случае применения дулоксетина матерью на позднем сроке беременности. Синдром "отмены" включает следующие симптомы: пониженное АД, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, трудности кормления, респираторный дисстресс-синдром, судороги. Большинство симптомов наблюдалось во время родов или в первые несколько дней после родов.

Ввиду того, что дулоксетин проникает в грудное молоко (концентрация у плода составляет из расчета мг/кг массы тела приблизительно 0.14% от концентрации у матери), не рекомендуется кормление грудью во время терапии дулоксетином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

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

Серотониновый синдром. В редких случаях при совместном применении СИОЗС (например, пароксетин, флуоксетин) и серотонинергических препаратов наблюдался серотониновый синдром. Необходимо соблюдать осторожность при

применении дулоксетина совместно с серотонинергическими антидепрессантами, такими как СИОЗС, трициклические антидепрессанты (кломипрамин или амитриптилин), зверобой продырявленный, венлофаксин или триптаны, трамадол, финидин и триптофан.

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

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

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

Пероральные 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 МНО. Тем не менее,одновременное применение дулоксетина и варфарина в стабильных условиях у здоровых добровольцев в рамках клинического исследования фармакологии не выявило клинически значимого изменения показателя МНО от среднего или изменения фармакокинетики право- или левовращающего изомера варфарина.

Антациды и антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов. Совместное применение дулоксетина и алюминий- и магнийсодержащих антацидов или дулоксетина и фамотидина не оказывало значительного влияния на степень абсорбции дулоксетина при применения дозы в 40 мг.

Индукторы изофермента CYP1A2. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что по сравнению с некурящими пациентами у курящих пациентов концентрация дулоксетина в плазме почти на 50% ниже.

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

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

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

Повышение АД. В единичных случаях отмечался подъем АД в период лечения дулоксетином. У пациентов с артериальной гипертензией и/или иными сердечно сосудистыми заболеваниями рекомендовано проводить измерение АД.

Нарушение функции печени или почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК<30 мл/мин) или тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается повышение концентрации дулоксетина в плазме. Если у таких пациентов прием дулоксетина клинически обоснован, следует применять более низкие начальные дозы препарата.

Суицидальное поведение. Опасность совершения суицида существует у всех пациентов с депрессией и некоторыми другими психическими расстройствами. Эта опасность может сохраняться вплоть до наступления ремиссии. Вследствие этого пациенты, у которых опасность совершения самоубийства наиболее высока, должны в процессе

фармакотерапии находиться под тщательным медицинским наблюдением. Также как прием других препаратов, имеющих сходный с дулоксетином механизм фармакологического действия (СИОЗС, ИОЗСН), прием дулоксетина в процессе лечения, либо при его прекращении в ряде случаев был сопряжен с развитием суицидальных мыслей и суицидального поведения. Применение дулоксетина у пациентов младше 18 лет не исследовалось, и этот препарат не предназначен для использования у таких пациентов. Причинно-следственная связь между приемом дулоксетина и возникновением суицидальных явлений у пациентов данной возрастной группы не установлена. В то же время некоторые аналитические обзоры результатов ряда исследований с применением антидепрессантов для лечения психических расстройств указывают на повышенный риск развития суицидальных мыслей и/или суицидального поведения у детей, подростков и взрослых младше 25 лет по сравнению с плацебо. Врачам следует убедить пациентов в любое время сообщать обо всех беспокоящих их мыслях и чувствах.

Повышенный риск кровотечений. СИОЗС и ИОЗСН, в т.ч. дулоксетин, могут увеличить риск развития кровотечений, в т.ч. желудочно-кишечных. Поэтому дулоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим антикоагулянты и/или лекарственные препараты, влияющие на функции тромбоцитов (например, НПВС, ацетилсалициловая кислота) и пациентам со склонностью к кровотечениям в анамнезе.

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

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

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне приема дулоксетина могут наблюдаться седация, сонливость и другие побочные эффекты. В связи с этим пациентам, принимающим дулоксетин, следует проявлять осторожность при управлении опасными механическими средствами, в т.ч. автомобилем.

При нарушениях функции почек

С осторожностью применяют при почечной недостаточности (КК 30-60 мл/мин).

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* применяют при нарушении функции печени.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* применяют при повышенном риске гипонатриемии (пожилые пациенты).

Применение в детском возрасте

Клинического опыта применения препарата у **пациентов в возрасте до 18 лет** нет.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Simbalta