

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**«ОДОБРЕНО»**  
ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»  
Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения  
Республики Узбекистан  
№13 от 16.07.2021 г.

**Торговое название препарата:** Друаликс

**Действующее вещество (МНН):** дулоксетин

**Лекарственная форма:** капсулы кишечнорастворимые

**Состав:** Одна кишечнорастворимая капсула содержит:

активное вещество: дулоксетина гидрохлорид 33.679 мг или 67.358 мг (эквивалентно дулоксетину 30 мг или 60 мг соответственно)  
спомогательные вещества: сахар-рафинад, гипромеллоза, сахараоза, тальк, гипромеллозы фталат, триэтанитрат натрия, крахмал, гипромеллоза, желатиновая оболочка для дозировок 30 мг:  
корпус: титана диоксид (E171), желатин.  
крахмал: индигокармин (E132), титана диоксид (E171), желатин.  
желатиновая оболочка для дозировок 60 мг:  
корпус: индигокармин (E132), титана диоксид (E171), желатин (III) оксид желтый (E172), желатин.  
крахмал: индигокармин (E132), титана диоксид (E171), желатин.

**Описания:**

Доза 30 мг: твердые желатиновые капсулы размером «3» с непрозрачным корпусом белого цвета и непрозрачной крахмальной синего цвета.

Доза 60 мг: твердые желатиновые капсулы размером «1» с непрозрачным корпусом зеленого цвета и непрозрачной крахмальной синего цвета.

Содержимое капсул – пептиты белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Антидепрессанты.

Код препарата: NO6A2X1

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Механизм действия: дулоксетин является антидепрессантом комбинированного действия, который ингибирует обратный захват серотонина (5-HT) и норадреналина, слабо подавляет обратный захват дофамина, не обладая значимым средством к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. Дулоксетин в зависимости от дозы увеличивает внетканевые уровни серотонина и норадреналина в различных областях головного мозга.

**Фармакодинамическое действие:** дулоксетин нормализует болевой порог на некоторых экспериментальных моделях нейропатической и воспалительной боли и уменьшает выраженность болевых ощущений на модели хронической боли. Болеутоляющее действие дулоксетина, вероятнее всего обусловлено потенцированием торможения боли по нисходящим проводным путям центральной нервной системы.

Большое депрессивное расстройство (БДР): дулоксетин эффективен у взрослых пациентов при рекомендованной дозе 60 мг один раз в день, а также в суточных дозах от 60 мг до 120 мг. У пациентов с рецидивирующими БДР, получающих дулоксетин, бессимптомный период был значительно дольше, в сравнении с пациентами, кто не получал дулоксетин. Дулоксетин в дозе 60 мг один раз в день у появившихся с депрессией (≥ 65 лет) показывал статистически значимое снижение показателей по шкале HAMD17, в сравнении с пациентами его не получавшими. Переносимость пожилых пациентами дулоксетина в дозе 60 мг один раз в день также, как и у молодых, данные по применению дозировкам 120 мг в день, ограничены.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР): доказана эффективность дулоксетина в дозе 60 мг - 120 мг один раз для профилактики рецидива депрессии. Процент пациентов, положительно отвечающих на лечение дулоксетином и достигших полной клинической ремиссии, был выше в сравнении с пациентами, кто не принимал дулоксетин в дозе 60 мг один раз в день у появившихся с депрессией (≥ 65 лет) показывал статистически значимое снижение показателей по шкале HAMD17, в сравнении с пациентами его не получавшими. Переносимость пожилых пациентами дулоксетина в дозе 60 мг один раз в день также, как и у молодых, данные по применению дозировкам 120 мг в день, ограничены.

Болевой синдром при диабетической периферической нейропатии (ДПН): доказана эффективность дулоксетина у взрослых пациентов (от 22 до 88 лет).

Дети подростки до 18 лет: исследование с применением дулоксетина у пациентов в возрасте до 7 лет не проведено.

**Фармакокинетика**

Дулоксетин вводят в виде единственного энзимометра, который интенсивно метаболизируется окислительными ферментами (CYP1A2 и полиморфным CYP2D6) с последующей конъюгацией. Фармакокинетика дулоксетина отличается большой междувидовой вариабельностью (в целом 50 - 60%), частично из-за полной разницы в концентрации изофермента CYP2D6.

Всасывание: дулоксетин хорошо всасывается при приеме внутрь с достижением максимальной концентрации препарата в крови ( $C_{max}$ ) спустя 6 часов после приема. Всасывание начинается в среднем через 2 часа после приема препарата. Абсолютная пероральная биодоступность дулоксетина находится в пределах 32-80% (среднем 50%). Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию препарата в крови.

Распределение: дулоксетин приблизительно к 96% связывается с белками плазмы, в основном с альбумином и 10-кислым гликопротеином. Нарушения функции почек или печени не влияет на степень связывания с белками крови.

Метаболизм: дулоксетин активно метаболизируется, его метаболиты в основном выводятся с мочой (около 70%) и 20% выведются с калом. Образа цикрома P450-2D6 и 1A2 катализируют образование двух основных метаболитов, которые фармакокинетической активностью не обладают.

Выведение: период полувыведения дулоксетина составляет от 8 до 17 часов (в среднем 12 часов). Устойчивые концентрации дулоксетина как правило достигаются после 3 дней применения препарата.

Пол: несмотря на выявленные половые различия в фармакокинетике (плазменный клиренс у женщин примерно на 50% ниже), назначение более низкой дозы пациентам женского пола не требуется.

Возраст: у пожилых пациентов (старше 65 лет), AUC (площадь под кривой концентрации/время) и период полувыведения препарата больше (примерно на 25%), но изменение дозировки только из-за возраста пациентов не требуется, необходима осторожность при лечении пожилых пациентов.

Нарушение функции почек у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (терминальная стадия хронической почечной недостаточности), находящихся на гемодиализе, значения  $C_{max}$  и AUC дулоксетина в 2 раза превышают показатели у здоровых субъектов. Данные по фармакокинетике дулоксетина у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью ограничены.

Нарушение функции печени: у пациентов с умеренным нарушением функции печени, отмечается снижение клиренса дулоксетина на 79%, увеличение терминального периода полураспада в 2,3 раза, и увеличение AUC в 3,7 раз. Фармакокинетика дулоксетина и его метаболитов у пациентов с почечной недостаточностью изменилась, поэтому препарат Друаликс не должен применяться у пациентов с почечной недостаточностью.

Кормящие матери: дулоксетин определяется в грудном молке кормящих матерей. Лактация не влияет на фармакокинетику дулоксетина.

**Показания к применению**

**Возраст:**

• большое депрессивное расстройство (или клиническая депрессия);

• генерализованное тревожное расстройство;

• болевой синдром при диабетической периферической нейропатии.

**Способ применения и дозы**

Применять строго по назначению врача!

Для приема внутрь не зависит от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывать и не раздавливать. Нельзя открывать капсулу и смешивать содержимое капсул с пищей или жидкостью.

**Большое депрессивное расстройство (БДР):** рекомендованная начальная и поддерживающая доза препарата Друаликс составляет 30 мг 1 раз в день. Оценка безопасности и эффективности роста до 60 мг в сутки не подтверждена, промежуточная уменьшение дозы пациентов, не отвечающих на начальную дозу. Антидепрессивный эффект обычно отмечается через 2 - 4 недели лечения, затем для профилактики рецидива рекомендуется продолжить лечение в течение нескольких месяцев.

Болевой синдром при диабетической периферической нейропатии (ДПН): начальная и поддерживающая доза составляет 60 мг один раз в сутки. Применение доз от 60 до 120 мг в сутки (разделенных на равные дозы) показала, что концентрация дулоксетина в плазме характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью, поэтому у некоторых пациентов с недостаточным ответом на дозу 60 мг/сутки, может отмечаться улучшение при применении более высокой дозы. Всезнание: дулоксетин хорошо всасывается при приеме внутрь с достижением максимальной концентрации препарата в крови ( $C_{max}$ ) спустя 6 часов после приема препарата. Абсолютная пероральная биодоступность дулоксетина находится в пределах 32-80% (среднем 50%). Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию препарата в крови.

Распределение: дулоксетин приблизительно к 96% связывается с белками плазмы, в основном с альбумином и 10-кислым гликопротеином. Нарушения функции почек или печени не влияет на степень связывания с белками крови.

Метаболизм: дулоксетин активно метаболизируется, его метаболиты в основном выводятся с мочой (около 70%) и 20% выведаются с калом. Образа цикрома P450-2D6 и 1A2 катализируют образование двух основных метаболитов, которые фармакокинетической активностью не обладают.

Выведение: период полувыведения дулоксетина составляет от 8 до 17 часов (в среднем 12 часов). Устойчивые концентрации дулоксетина как правило достигаются после 3 дней применения препарата.

Пол: несмотря на выявленные половые различия в фармакокинетике (плазменный клиренс у женщин примерно на 50% ниже), назначение более низкой дозы пациентам женского пола не требуется.

Возраст: у пожилых пациентов (старше 65 лет), AUC (площадь под кривой концентрации/время) и период полувыведения препарата больше (примерно на 25%), но изменение дозировки только из-за возраста пациентов не требуется, необходима осторожность при лечении пожилых пациентов.

Нарушение функции почек у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (терминальная стадия хронической почечной недостаточности), находящихся на гемодиализе, значения  $C_{max}$  и AUC дулоксетина в 2 раза превышают показатели у здоровых субъектов. Данные по фармакокинетике дулоксетина у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью ограничены.

Нарушение функции печени: у пациентов с умеренным нарушением функции печени, отмечается снижение клиренса дулоксетина на 79%, увеличение терминального периода полураспада в 2,3 раза, и увеличение AUC в 3,7 раз. Фармакокинетика дулоксетина и его метаболитов у пациентов с почечной недостаточностью изменилась, поэтому препарат Друаликс не должен применяться у пациентов с почечной недостаточностью.

Кормящие матери: дулоксетин определяется в грудном молке кормящих матерей. Лактация не влияет на фармакокинетику дулоксетина.

**Эффекты, оказываемые другими лекарственными препаратами на дулоксетин**

Ингибиторы CYP2D6: одновременное применение дулоксетина (40 мг 2 раза в день) и пароксетина (20 мг 1 раз в день) повышает AUC дулоксетина примерно на 60%, при более высоких дозах пароксетина ожидается большая степень его угнетения. Подобные эффекты ожидаются при применении других сильных ингибиторов CYP2D6 (например, флуоксетина и хинидина).

Антагонисты H<sub>2</sub>-антагонисты: одновременное назначение с антидегидратантами, содержащими алюминий или магний, или с фамотидином не оказывает значительного влияния на уровень или степень всасывания дулоксетина после перорального приема дозы 40 мг.

Индукторы CYP1A2: концентрация дулоксетина в плазме крови у курильщиков почти на 50% ниже, чем в некурящих.

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2C9, CYP2C19: дулоксетин в терапевтических концентрациях не угнетает активность CYP2C9, CYP2C19, поэтому не ожидается подавления их метаболизма.

Лоратадин и тизолазолы: совместное применение с пароксетином или темазаплом не оказывало влияния на фармакокинетику дулоксетина.

Пероральные контрацептивы: дулоксетин *in vitro* не оказывает стимулирующего влияния на катехоламиновую активность CYP3A.

Антикоагулянты и антиагреганты: необходима осторожность при одновременном назначении с дулоксетином из-за возможного повышения риска кровотечения, связанного с фармакодинамическим взаимодействием. Сообщалось об изменении антикоагуляントных эффектов, включая повышенную кровоточивость при совместном назначении с варфарином. Учитывая потенциальное влияние дулоксетина на тромбоциты, пациенты, получающие варфарин должны находиться под наблюдением в начале применения или при приеме препарата Друаликс.

Антибиотики и H<sub>2</sub>-антагонисты: одновременное назначение с антидегидратантами, содержащими алюминий или магний, или с фамотидином не оказывает значительного влияния на уровень или степень всасывания дулоксетина после перорального приема дозы 40 мг.

Индукторы CYP1A2: концентрация дулоксетина в плазме крови у курильщиков почти на 50% ниже, чем в некурящих.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влияния на гипоталамус-гипофизарную систему.

Лекарственные препараты, влияющие на гипоталамус-гипофизарную систему: дулоксетин не оказывает влия

