«MA'QULLANGAN»
O'zbekiston Respublikasi
Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi
Farmatsevtika tarmog'ini rivojlantirish agentligining
«Dori vositalari, tibbiy buyumlar va
tibbiy texnika ekspertizasi va
standartlashtirish davlat markazi» DUK
16.07.2021 y. №13

ДРУАЛИКС

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА

Препаратнинг савдо номи: Друаликс
Таъсир этувчи модда (ХПН): дулоксетин
Дори шакли: ичакда эрийдиган капсулалар
Таркиби:
Битта ичакда эрийдиган капсула қўйидагиларни сақлайди:
фаол модда: дулоксетин гидрохлориди 33.679 мг ёки 67.358 мг (мувофиқ тарзда 30 мг ёки 60 мг дулоксетинга эквивалент),
ёрдамчи моддалар: қанд-рафинади, гипромеллоза, сахароза, тальк, гипромеллоза фталати, триэтилцитрат,
30 мг дозалаш учун желатинли қобиқ:
корпуси: титан диоксиди (E171), желатин.
қопқоқча: индигокармин (E132), титан диоксиди (E171), желатин.
60 мг дозалаш учун желатинли қобиқ:
корпуси: индигокармин (E132), титан диоксиди (E171), темир (III) оксиди сариқ (E172), желатин.
қопқоқча: индигокармин (E132), титан диоксиди (E171), желатин.
Таърифи:
30 мг дозаси: оқ рангдаги шаффоф бўлмаган ва мовий рангдаги шаффоф бўлмаган қопқоқчали "3" ўлчамдаги қаттиқ желатинли капсулалар.
60 мг дозаси: яшил рангдаги шаффоф бўлмаган ва мовий рангдаги шаффоф бўлмаган қопқоқчали "1" ўлчамдаги қаттиқ желатинли капсулалар.
Капсулаларнинг тарқиби - оқ ёки деярли оқ рангдаги пеллетлар.
Фармакотерапевтик гуруҳи: Антидепрессантлар.
АТХ коди: N06AX21

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми: дулоксетин комбинацияланган таъсирли антидепрессант ҳисобланади, у серотониннинг (5-НТ) ва норадреналиннинг тескари ушлаб қолишишини ингибиция қилади, дофаминнинг тескари ушлаб қолинишини кучсиз бостиради, бунда гистаминергик, дофаминергик, холинергик ва адренергик рецепторларга нисбатан аҳамиятли турдошликка эга бўлмайди. Дулоксетин дозага боғлиқ ҳолда бош миянинг турли соҳаларида серотониннинг ва норадреналиннинг ҳужайрадан ташқари даражасини оширади.
Фармакодинамик таъсири: дулоксетин нейропатик ва яллиғланиш оғриқларининг баъзи экспериментал моделларида оғриқ остонасини меъёрлаштиради ва сурункали оғриқ моделида оғриқ ҳиссиётларини яққол кўринишини камайтиради. Дулоксетиннинг оғриқ қолдирувчи таъсири марказий нерв тизимининг пасаюви ўтказиш йўлларин бўйича оғриқни тўхтатиш кучайтирилганлиги билан шартлашганлиги муқаррардир.
Катта депрессив бузилиш (КДБ): дулоксетин кунига бир марта 60 мг тавсия этилувчи дозада, ҳамда 60 мг дан 120 мг гача суткалик дозаларда катта пациентларда самаралидир. Дулоксетинни қабул қилган рецидивланувчи КДБ мавжуд бўлган пациентларда, симптомларсиз давр уни қабул қилмаган пациентлар билан таққосланганда сезиларли даражада узоқроқ бўлган. Депрессия мавжуд бўлган кекса пациентларда (≥ 65 ёш) кунига бир марта 60 мг дозада дулоксетин, уни қабул қилмаган пациентлар билан таққосланганда, HAMD17 шкаласи бўйича кўрсаткичларнинг статистик аҳамиятли пасайишини кўрсатди. Дулоксетинни кунига бир марта 60 мг дозада кекса пациентлар томонидан кўтараолишлиги ёш пациентлардагидек худди шундай, кунига 120 мг дозалашни қўллаш бўйича маълумотлар чегараланган.
Генерализацияланган хавотирли бузилиш (ГХБ): депрессия рецидивини олдини олиш учун бир марта 60 мг - 120 мг дозада дулоксетиннинг самарадорлиги исботлаб берилган. Дулоксетин билан даволашга ижобий жавоб берувчи ва тўлиқ клиник ремиссияга эришган пациентларнинг фоизи, уни қабул қилмаган пациентлар билан таққосланганда юқориқ бўлган. ГХБ мавжуд бўлган кекса пациентларда кунига бир марта 30-120 мг дозада дулоксетиннинг самарадорлиги ва хавфсизлиги ёш пациентлар билан таққосланадиган.
Диабетик периферик нейропатиянинг (ДПН) оғриқли шакли: катта пациентларда (22 ёшдан 88 ёшгача) дулоксетиннинг самарадорлиги исботлаб берилган.
Болалар ва 18 ёшгача ўсмирлар: 7 ёшгача бўлган пациентларда дулоксетиннинг қўлланилиши билан тадқиқотлар ўтказилмаган.

Фармакокинетикаси

Дулоксетин кейинги конъюгацияли оксидловчи ферментлар (CYP1A2 ва полиморф CYP2D6) томонидан жадал метаболизация қилинувчи ягона энантиомер кўринишида юборилади. Дулоксетиннинг фармакокинетикаси катта субъектлараро вариабеллик билан (умуман олганда 50 - 60%), қисман жинс, ёш, чекиш ва CYP2D6 метаболизаторининг ҳолатидан фарқ қилади.
Сўриллиши: препаратнинг кондаги юқори даражадаги концентрациясига (C_{max}) қабул қилгандан 6 соатдан кейин эришиш билан дулоксетин оғиз қабул қилингандан кейин сўрилади. Препарат қабул қилинганидан кейин ўртача 2 соат ўтиб сўрилиш бошланади. Дулоксетиннинг мутлақ перорал биокираолишлиги 32 - 80% (ўртача 50%) чегарасида бўлади. Овқат истеъмол қилиниши препаратнинг кондаги максимал концентрациясига таъсир қилмайди.
Тақсимланиши: дулоксетин тахминан 96% га плазма оқсиллари билан боғланади, асосан альбумин ва α1-нордон гликопротеин билан. Буйраклар ёки жигарнинг функцияси бузилиши қон оқсиллари билан боғланиш даражасига таъсир қилмайди.
Метаболизми: дулоксетин фаол метаболизацияга учрайди, унинг метаболитлари асосан сийдик билан чиқарилади (тахминан 70%) ва 20% ахлат билан чиқарилади. P450-2D6 ва 1A2 иккала цитохромлар фармакологик фаолликка эга бўлмаган икки асосий метаболитларнинг ҳосил бўлишини катализация қилади.
Чиқарилиши: дулоксетиннинг ярим чиқарилиш даври 8 соатдан 17 соатгача ташкил қилади (ўртача 12 соат). Дулоксетиннинг турғун концентрациясига одатда препаратни қўллашдан 3 кун ўтиб эришилади.
Жинс: фармакокинетикада жинсий фарқланиш аниқланганлигича қарамасдан (аёлларда плазмали клиренс тахминан 50% га пастроқ), аёл жинсидаги пациентларга анча паст дозани буюриш талаб этилмайди.
Ёш: кекса пациентларда (65 ёшдан катта), AUC (концентрация/вақт қийшиқ чизиғи остидаги майдон) ва препаратнинг ярим чиқарилиш даври каттароқ (тахминан 25% га), аммо пациентларнинг фақат ёши сабабли дозалашни ўзгартириш талаб этилмайди, кекса пациентларни даволашда эҳтиёткорлик зарур.
Буйраклар функциясининг бузилиши: гемодиализда бўлган буйраклар функциясининг оғир бузилиши мавжуд бўлган пациентларда (сурункали буйрак етишмовчилигининг терминал босқичи), дулоксетиннинг C_{max} ва AUC қийматлари соғлом субъектлардаги кўрсаткичлардан 2 мартага юқори бўлган. Енгил ва мўътадил буйрак етишмовчилиги мавжуд бўлган пациентларда дулоксетиннинг фармакокинетикаси бўйича маълумотлар чегараланган.
Жигар функциясининг бузилиши: жигар функцияси мўътадил бузилиши мавжуд бўлган пациентларда, дулоксетин клиренсининг 79% га пасайиши, ярим парчаланиш терминал даврининг 2.3 мартага ошиши ва AUC нинг 3.7 мартага ошиши қайд қилинган. Жигар етишмовчилиги мавжуд бўлган пациентларда дулоксетин ва унинг метаболитларининг фармакокинетикаси ўрганилмаган, шунинг учун Друаликс препарати жигар етишмовчилиги мавжуд бўлган пациентларда қўлланилиши мумкин эмас.
Эмизикли аёллар: дулоксетин эмизикли оналарнинг кўкрак сутида аниқланган. Лактация дулоксетиннинг фармакокинетикасига таъсир кўрсатмайди.

Қўлланилиши

Катталар:
- катта депрессив бузилиш (ёки клиник депрессия);
- тарқалган хавотирли бузилиш;
- диабетик периферик нейропатияда оғриқли синдромда қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Шифокорнинг қатъий буюриши бўйича қўлланилсин!
Ичга қабул қилиш учун, овқат истеъмол қилишга боғлиқ эмас. Капсулаларни бутунлигича, чайнамасдан ва эзмасдан ютиб юбориш керак. Капсулани очиш ва капсуланинг таркибини овқат ёки суюқликлар билан аралаштириш мумкин эмас.
Катта депрессив бузилиш (КДБ): Друаликс препаратининг тавсия қилинган бошланғич ва қўллаб турувчи дозаси кунига 1 марта 60 мг ташкил қилади. Суткада 60 мг дан энг юқори доза 120 мг гача дозаларнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги баҳоланш, бошланғич дозага жавоб бермайдиган пациентларга дозани ошириш афзалликларини тасдиқламаган. Антидепрессив самара одатда давошнинг 2 - 4 хафтаси ўтиб қайд қилинган, кейин эса рецидивни олдини олиш учун бир неча ой давомида давошни давом эттириш тавсия қилинади. Друаликс препарати билан давошашга жавоб берувчи ва анамнезда депрессия рецидивига эга бўлган пациентларда, кунига 60 дан 120 мг гача дозада препарат билан узоқ муддатли давошаш тавсия қилинади.
Генерализацияланган хавотирли бузилиш (ГХБ): бошланғич доза суткада бир марта 30 мгни ташкил қилади. Етарлича жавоб мавжуд бўлмаган пациентларда доза - 60 мг гача оширилиши мумкин-кўпчилик пациентлар учун одатий қўллаб турувчи доза. Хамроҳлик қиладиган клиник депрессия мавжуд бўлган пациентларда бошланғич ва қўллаб турувчи доза суткада бир марта 60 мгни ташкил қилади. 60 мг дозага жавоб етарли бўлмаслиги мавжуд бўлган пациентларда дозанинг 90 мг гача ёки 120 мг гача оширилиши мақсадга мувофиқ бўлади (клиник жавоб ва кўтараолишликни ҳисобга олиб). Рецидивдан четлашиш мақсадида, давошашнинг жавобига эришилгандан кейин, давошашни бир неча ой давомида давом эттириш тавсия қилинади.
Диабетик периферик нейропатияда (ДПН) оғриқли синдром: бошланғич ва қўллаб турувчи доза суткада бир марта 60 мгни ташкил қилади. Суткада 60 мг дан 120 мг гача дозаларни қўлланилиши (тенг дозаларга бўлинган), плазмадаги дулоксетиннинг концентрациясини аҳамиятли шахсий вариабеллик билан тавсифланишини кўрсатган, шунинг учун суткада 60 мг дозага етарлича жавоб мавжуд бўлмаган баъзи пациентларда, анча юқори дозани қўллашда яхшиланиш кузатилган. Пациентнинг даволашга реакцияси даволашнинг 2 ойидан кейин баҳоланиши керак. Бирламчи жавоб етарли бўлмаган пациентларда ушбу муддатдан кейинги қўшимча реакция эҳтимолдан йироқ. Клиник самарани баҳоланишини мунтазам равишда ўтказиш керак бўлади (уч ойда камида бир марта). Диабет кўпинча буйраклар касалланиши билан оғирлаштирилиши сабабли, буйраклар функцияси бузилиши мавжуд бўлган пациентларнинг даволаниши Друаликс препаратининг анча паст дозаланишидан бошланиши ва унинг оширилиши аста-секин амалга оширилиши керак бўлади.
Болалар ва 18 ёшгача ўсмирларда қўлланилиши: қўллашнинг тажрибаси етарли бўлмаганлиги сабабли, препарат 18 ёшдан кичик болаларда қўлланилмайди.
Кекса ёшдаги пациентлар: фақат ёш асосида кекса пациентлар учун дозага тузатиш киритиш тавсия қилинмайди, бироқ маълумотлар чегараланган клиник депрессия ёки ГХБ да Друаликс препаратини кунига 120 мг дозалашда бўюришда эҳтиётқорликка риоя қилиш керак бўлади.
Жигар функцияси бузилиши мавжуд бўлган пациентлар: жигар касаллиги, жигар етишмовчилиги мавжуд бўлган пациентларга буюриш тавсия этилмайди.
Буйраклар функциясининг бузилиши мавжуд бўлган пациентлар: буйраклар функциясининг енгил ва мўътадил бузилиши мавжуд бўлган пациентларга (креатинин клиренси 30-80 мл/мин) дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди. Оғир буйрак етишмовчилиги мавжуд бўлган пациентларда (креатинин клиренси <30 мл/мин) Друаликс препаратини қўллаш тавсия қилинмайди.
Друаликс препарати билан даволашни тўхтатишда кузатилувчи бекор қилиш синдроми: даволашни кескин тўхтатишдан сақланиш зарур, дозани пасайтиришни 1 - 2 ҳафта давомида аста-секин ўтказиш зарур бўлади. Кўтараолмаслик симптомлари вужудга келиш вазиятида, препарат дозасини пасайтиришдан ёки даволашни тўхтатгандан кейин, аввал буюрилган дозалашда қабул қилишни янгилаш мумкин. Кейинчалик дозалашни пасайтиришни давом эттириш мумкин, аммо анча секинликда.

Ножўя таъсирлари

Ножўя реакциялар қуйидаги учраши тез-тезлигига мувофиқ санаб ўтилган: жуда тез-тез (≥ 1/10); тез-тез (≥1 / 100 дан <1/10 гача); тез-тез эмас (1/1000 дан <1/100 гача); кам ҳолларда (≥1 / 10000 дан <1/1000 гача); жуда кам ҳолларда (<1/10000).
Қуйидаги ножўя реакциялар ҳақида кўпроқ хабар берилган: кўнгил айниши, бош оғриси, оғиздаги қуруқлик, уйқучанлик ва бош айланиши. Тез-тез ривожланувчи ножўя реакцияларнинг кўпчилиги кучсиз ёки мўътадил кўринувчан бўлган, одатда даволашнинг бошланишида ривожланган ва кўпчилик вазиятларда даволаш давом эттирилганда пасайган.
Жуда тез-тез (≥1/10)
- бош оғриғи, уйқучанлик;
- кўнгил айниши, оғиздаги қуруқлик.

Тез-тез (≥ 1/100, <1/10)
- уйқусизлик, кўзғалувчанлик, либидонинг пасайиши, вақима/ҳавотирлик, патологик оргазм, патологик туш кўриш;
- иштаҳанинг пасайиши, қабзият, диарея, қориндаги оғриқ, қусиш, диспепсия, метеоризм;
- бош айланиши, летаргия, тремор, парестезия, эснаш, ҳушни йўқотиш[1], лоқаслик, вазннинг пасайиши, тинчит (қулоқлардаги жаранглаш)[1];
- кучли юрак уриши, артериал қон босимининг кўтарилиши, юзга қон қуйилиши, туманлашган кўриш;
- юқори терлаш, тошма;
- мушак-скелет оғриги, мушак спазмаси;
- дизурия, поллакиурия;
- эректил дисфункция, эякуляциянинг бузилиши, эякуляциянинг тутилиши.

Тез-тез эмас (≥ 1/1000, ≤ 1/100)
- гипергликемия (айниқса қандли диабет мавжуд бўлган пациентларда);
- суицидал фикр[3,7], уйқунинг бузилиши, тишларни ғичирлатиш, дезориентация, апатия;
- мушаклар нинг тортишиши, мушакларнинг сиқиқлиги, ҳаракат безовталиги, асабийлик, диққатнинг бузилиши, таъмнинг бузилиши, дискинезия, нотинч оёқлар синдроми, уйқу сифатининг ёмонлиги;
- мидриаз, кўришнинг бузилиши;
- қулоқлардаги оғриқ, ларингит;
- тахикардия, суправентрикуляр аритмия (асосан милтилловчи аритмия);
- ҳушни йўқотиш [4], артериал гипертензия[5,7], ортостатик гипотензия[5], периферик қон айланишининг бузилиши (совуқ оёқ-қўллар);
- томоқдаги сиқиқлик ҳисси, бурундан қон кетиши;
- томоқда-ичак қон кетиши[1], гастроэнтерит, кекирик, гастрит, дисфагия;
- гепатит [7], жигар фермент лари даражасини ошиши (АЛТ, АСТ, ишқорий фосфатаза), жигарнинг ўткир жароҳатланиши;
- тунги терлашлар, эшакеми, алокаги дерматит, совуқ тер, фотодерматит, қон талашларнинг ҳосил бўлишига юқори мойиллик;
- сийдик чиқаришнинг тутилиши, сийдик чиқаришни бошлаш қийинчилиги, никтурия, полиурия, сийдик оқимининг пасайиши;
- гинекологик қон кетиш, менструал циклнинг бузилиши, сексуал дисфункция, тухумдонлардаги оғриқ;
- кўкрақдаги оғриқ[1], патологик дисшёттаж, совуқни ҳис этиш, чанқоқлик, қалтираш, сирқовланиш, қизиб кетишни ҳис этиш, қадам босишнинг бузилиши;
- тана вазнининг ошиши, қонда креатинфосфокиназа даражасининг ортиши, қонда калий миқдорининг кўтарилиши.

Кам ҳолларда (≥ 1/10000, ≤ 1/1000)
- анафилактик реакция, гиперсезувчанлик;
- дегидратация, гипонатриемия, антидиуретик гормоннинг ноадекват секрецияси синдроми[6] , сийдикнинг патологик ҳиди;
- суицидал ҳулқ[3,7], мания, галлюцинациялар, тажовузкорлик ва ғазаб[4];
- серотонин синдроми[6], тиришишлар[1], психомотор нотинчлик[6], экстрапирамид симптомлар[6] , тризм;
- глаукома, гипотиреоз, гипертоник криз[3,6];
- стоматит, қон аралаш ахлат, оғиздан нохуш ҳид, микроскопик колит, жигар етишмовчилиги[6], сариқ касал[6];
- Стивенс-Джонсон синдроми[6], ангионеврotик шиш[6];
- менопауза симптомлари, галакторея, гиперпролактинемия;
- қонда холестерин даражасининг ошиши.

Жуда кам ҳолларда (<1/10000)
- тери васкулити.

Изоҳ
1. Тириши ва қулоқдаги шовқин вазиятлари даволаш тўхтатилгандан кейин қайд этилган.
2. Ортостатик гипотензия ва ҳушни йўқотиш айниқса даволашнинг бошида қайд қилинган.
3. «Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг.
4. Тажовузкорлик ва газаб вазиятлари айниқса даволаш бошида ёки даволашни тўхтатгандан кейин қайд қилинган.
5. Суицидал фикр ва суицидал хулқ вазиятлари даволаш даврида ёки даволашни тўхтатгандан кейин эрта босқичларда қайд этилган («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг).
6. Пост-маркетинг маълумотлари бўйича тахмин этилувчи тез-тезлиги КТ да кузатилмаган.
7. Плацебодан статик аҳамиятсиз фарқ қилади.
8. Тушиб кетиш кўпинча кекса ёшдаги пациентларда (≥ 65 лет) қайд қилинган.
Алоҳида ножўя таъсирларнинг тавсифи
Дулоксетинни қабул қилишни бекор қилиш (айниқса, кескин), одатда бекор қилиш синдромига олиб келади, кўпинча бош айланиши, сезувчанликни бузилиши (жумладан парестезия ёки электр токи ўтиши ҳиссиёти, айниқса бошда), уйқунинг бузилиши (уйқусизлик ва безаловат уйқу), чарчоқлилик, уйқучанлик, кўзғалувчанлик ёки ҳавотирлик, кўнгил айниши ва/ёки қусиш, тремор, бош оғриги, миалгия, жиззакилик, диарея кўринишида. Умуман бу симптомлар одатда кучсиз ва мўътадил кўринувчан ва ўзидан-ўзи ўтиб кетади, бироқ баъзи пациентларда улар оғир ва/ёки узоқ давом этувчан бўлиши мумкин. Шунинг учун дулоксетин билан даволашни давом эттиришни эҳтиёжи мавжуд бўлмаганида, унинг қабул қилинишини дозани аста-секин пасайтириш йўли билан албатта тўхтатиш керак бўлади.
12 ҳафта давомида оч қоринга дулоксетинни қабул қилган ДПН нинг оғриқли синдроми мавжуд бўлган пациентларда катта бўлмаган, аммо статик аҳамиятли қонда глюкоза даражасининг ошиши кузатилган, HbA1c (гликазилирланган қилинган гемоглобин) барқарор бўлган. Дулоксетинни қабул қилинишни давом эттирилганда (52 ҳафтагача), HbA1c даражаси ошган. Шу билан бирга, қонда глюкоза даражасининг (оч қоринга қабул қилишда) ва умумий холестеринниг даражасини катта бўлмаган ошиши кузатилган.
Дулоксетинни қабул қилган пациентлар ва уни қабул қилмаган пациентлар орасидаги клиник аҳамиятли фарқ QT интервали, PR, QRS, ёки QTcB кўрсаткичлари бўйича кузатилмаган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- препарат компонентларига юқори сезувчанлик;
- носелектив қайтарилмас моноаминоксидаза (МАО) ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилиши;
- жигар етишмовчилигига олиб келувчи жигар касалликлари;
- CYP1A2 изоферментининг кучли ингибиторлари (флувоксамин, ципрофлоксацин, эноксацин каби) билан бир вақтда қўлланилиши;
- оғир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси <30 мл/мин);
- назорат қилинмайдиган ёлиқ бурчакли глаукома;
- гипертоник криз ривожланишининг потенциал хавфи мавжуд назорат қилинмайдиган артериал гипертензия;
- ҳомиладорлик ва лактация даври;
- 18 ёшгача болалар ва ўсмирлар ёшида қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Дулоксетин томонидан бошқа дори препаратларига кўрсатиладиган самаралар
CYP1A2 билан метаболизация қилинувчи дори препаратлари: дулоксетинни бир вақтда қўлланилиши (60 мг дан кунига 2 марта) CYP1A2 субстрати бўлган теофиллиннинг фармакокинетикасига аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.
CYP2D6 ни метаболизация қиладиган дори препаратлари: дулоксетин CYP2D6 нинг мўътадил ингибитори ҳисобланади. Дулоксетин 60 мг дозада кунига 2 марта CYP2D6 субстрати бўлган дезипраминни бир марталик қабул қилиш билан бирга қабул қилинганда, дезипрамин AUC и 3 мартага ошади. Дулоксетинни бир вақтда қабул қилиниши (40 мг кунига 2 марта) толтеродиннинг AUC ни барқарор қисмини (2 мг кунига 2 марта) 71% оширади, аммо унинг фаол 5-гидроксил метаболитининг фармакокинетикасига таъсир кўрсатмайди ва дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Друаликс препарати асосан CYP2D6 тизими томонидан метаболизация қилинувчи препаратлар (рисперидон, нортриптилин, амитриптилин ва имипрамин каби трициклик антидепрессантлар) билан бир вақтда буюрилишида, айниқса, агар улар тор терапевтик индексга эга бўлсалар (флекаинид, пропафенон, фенотиазин ва метапролол каби), эҳтиётқорликка риоя қилиш зарур бўлади.
CYP2C9, CYP2C19 ларни метаболизация қиладиган дори препаратлари: дулоксетин терапевтик концентрацияларда CYP2C9, CYP2C19 ларнинг фаоллигини оғирлаштирмайди, шунинг учун уларнинг метаболизмини бостирилиши кутилмайди.
Лоразепам ва темазепам: лоразепам ёки темазепам билан биргаликда қўлланилиши дулоксетиннинг фармакокинетикасига таъсир кўрсатмаган.
Перорал контрацептивлар: дулоксетин *in vitro* CYP3A каталитик фаоллигига рағбатлантирувчи таъсир кўрсатмайди. In vivo специфик тадқиқотлар ўтказилмаган.
Антикоагулянтлар ва антиагрегантлар: дулоксетин билан бир вақтда буюрилганда, фармакодинамик ўзаро таъсир билан боғлиқ қон кетиш хавфининг ошиши эҳтимоли мавжудлиги сабабли эҳтиётқорлик зарур бўлади. Антикоагулянт самараларнинг ўзгариши, жумладан варфарин билан бирга буюрилганда юқори қон кетиши ҳақида хабар берилган. Дулоксетиннинг тромбоцитларга потенциал таъсирини инобатга олиб, варфаринни қабул қилган пациентлар қўллашнинг бошида ёки Друаликс препаратини бекор қилганда кузатув остида бўлишлари керак.

Дулоксетинга бошқа дори препаратлари томонидан кўрсатиладиган самаралар
CYP2D6 ингибиторлари: дулоксетинни (40 мг кунига бир марта) ва пароксетинни (20 мг кунига бир марта) бир вақтда қўлланилиши дулоксетин AUC ни тахминан 60% га оширади, пароксетиннинг янада юқори дозаларида унинг оғирлаштирилишининг каттарок даражаси кутилади. Шунга ўхшаш самаралар CYP2D6 нинг бошқа кучли ингибиторларини (масалан, флуоксетин ва хинидин) қўллашда кутилади.
Антацидлар ва H2-антагонистлар: таркибида алюминий ёки магний сақловчи ёки фамотидинли антацидлар билан бир вақтда буюрилиши 40 мг доза перорал қабул қилинганидан кейин дулоксетиннинг сўрилиш даражасига ёки меъёрига аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.
CYP1A2 индукторлари: чекувчилар қон плазмасида дулоксетин концентрацияси чекмайдиганлар билан таққосланганда 50% га пастроқ.

Бошқа клиник аҳамиятли дориларнинг ўзаро таъсири
Моноаминоксидаза ингибиторлари: серотонинли синдром ривожланиш хавфи муносабати билан, Друаликс препаратини носелектив қайтарилмас моноаминоксидаза ингибиторлари (МАОИ) билан комбинацияда ёки МАОИ билан даволаш тўхтатилгандан кейин 14 кун давомида бир вақтда қўлланишиш таъсири қилинмайди. МАОИ ни қўллашни бошлагунга қадар Друаликсни қабул қилишни тўхтатгандан кейин препаратнинг ярим парчаланиш даврини инобатга олиб, камида 5 кун ўтиши керак. Друаликс препаратини моклобемид каби селектив қайтарилувчи МАОИ билан бир вақтда қўлланилиши тавсия қилинмайди.
Линезолид ва метиленли кўк бўёқ модда: серотонинли синдром ривожланиши хавфи юқори бўлганлиги муносабати билан, линезолид, қайтарилувчи носелектив МАОИ қабул қилаётганда, ёки метиленли кўк бўёқ модда инъекцияларини томир ичига олаётган пациентларга Друаликс препаратини буюриш тавсия қилинмайди. Шошилинч психотроп даволашга муҳтож пациентлар учун, бошқа терапевтик тадбирларни ўтказишлишни, жумладан, госпитализацияни эҳтимолини кўриб чиқиш зарур бўлади. Друаликс қабул қилган пациентлар линезолид ёки метиленли кўк бўёқ билан даволашга муҳтож бўлган шошилинч вазиятларда ва даволашнинг бошқа вариантлари мавжуд бўлмаганида, линезолиднинг ёки метиленли кўк бўёқ модда томир ичига юборишнинг потенциал фойдаси аниқ пациентларда серотонинли синдромнинг ривожланиш хавфидан юқори бўлса, Друаликс препаратини зудлик билан бекор қилиш ва линезолидни ёки томир ичига метиленли кўк бўёқ моддани буюриш зарур бўлади. Бундай вазиятларда, 5 кун давомида ёки линезолидни ёки метиленли кўк бўёқ моддани охирги дозасини қабул қилгандан кейин 24 соат ўтиб, қай бири олдинроқ бошланишига боғлиқ ҳолда, пациентлар ҳолатининг мониторинги (серотонинли синдром симптомлари) зарур бўлади. Друаликс препарати билан даволаш линезолид охирги дозасини ёки метиленли кўк бўёқ модда инъекциясининг томир ичига қабул қилгандан кейин 24 соат ўтиб тикланиши мумкин. Друаликс препарати ва метиленли кўк бўёқ моддани бошқа йўллар билан ёки томир ичига 1 мг/кг га қараганда анча паст дозасини бир вақтда буюрилишида серотонинли синдромнинг ривожланиш хавфи номалум.
CYP1A2 ингибиторлари: CYP1A2 дулоксетиннинг метаболизмида иштирок этиши сабабли, дулоксетинни CYP1A2 ни кучли ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилиши дулоксетиннинг концентрациясини ошишига олиб келиши мумкин. CYPIA2 ни кучли ингибитори бўлган флувоксамин (100 мг кунига бир марта), дулоксетиннинг туюлувчан плазмали клиренсини тахминан 77 % га камайтиради ва AUC ни 6 мартага оширади.
МНТ га таъсир қиладиган дори препаратлари: маълумотларнинг етарли бўлмаганлиги туфайли, МНТ га таъсир қиладиган моддаларни (жумладан, алкоголь), дори воситалари билан (масалан, бензодиазепинлар, морфиномиметиклар, антипсихотиклар, фенобарбитал, седатив самарали антигистамин препаратлар) мажмуалашда эҳтиётқорлик зарур бўлади.
Серотонинергик воситалар: кам ҳолларда СТУСИ, СваНТУСИ ни серотонинергик препаратлар билан биргаликда қўллайдиган пациентларда серотонинли синдромнинг ривожланиши ҳақидаги хабарлар берилган. Друаликс препаратини СТУСИ, СваНТУСИ, трициклик антидепрессантлар (масалан, кломипрамин ёки амитриптилин билан), МАОИ (масалан, моклобемид ёки линезолид), қизилпойча (Hypericum perforatum), триптанлар, трамадол, петидин ва триптофан каби серотонинергик препаратлар билан бир вақтда буюрилишида эҳтиётқорлик зарур бўлади.
Меъда ширасининг кислоталигига таъсир этувчи препаратлар: Друаликс pH 5,5 дан юқори бўлган меъда-ичак йўлларига эришгунига қадар капсуласларнинг эришига тўсқинлик қиладиган қобиққа эга. Ичак қобиги билан ҳимояланмаган жуда нордон муҳитда препарат нафтолни ҳосил қилиш билан гидролизга учраши мумкин. Ичак бўшалишини секинлаштириши мумкин ҳолати (масалан, қандли диабет) мавжуд бўлган пациентларда Друаликсни эҳтиётқорлик билан қўллаш керак. Меъда-ичак йўлида pH ни оширувчи дори препаратлари, дулоксетинни муддатидан анча олдин бўшатиб юборилишига олиб келиши мумкин. Друаликс ва протонли помпа ингибиторлари биргаликда қўлланилишида препарат сўрилишига таъсири номаълум.
Қон оқсиллари билан юқори даражада боғланувчи препаратлар: дулоксетин аҳамиятли даражада қон плазмаси оқсиллари билан боғланади. Шунинг учун, қон плазмасида оқсиллар билан юқори даражада боғланувчи бошқа препаратни қабул қилиш фонида Друаликс препаратини буюриш, ушбу препаратнинг жамланишини ошишига олиб келиши ва ножўя реакцияларнинг ривожланишига потенциал олиб келиши мумкин.
Алкоголь: алкоголь нинг катта миқдорларда истеъмол қилиниши фонида Друаликсни қўлланилиши жигарнинг оғир шикастланишларига олиб келиши мумкин, шунинг учун Друаликс препаратини алкогольни суистеъмол қиладиган пациентларга буюрилиши тавсия қилинмайди.

Махсус кўрсатмалар

Мания ва эпилептик тутқаноқлар: Друаликс препаратини анамнезда маниакал эпизодлар, биполяр бузилишлар ва/ёки эпилептик тутқаноқлар мавжуд бўлган пациентларда эҳтиётқорлик билан қўллаш керак бўлади.
Мидриаз: Друаликсни қабул қилишда мидриаз ривожланиши эҳтимоли муносабати билан, кўз ички босими юқори бўлган пациентларга ёки ёпиқ бурчакли глаукома ривожланиши бўйича хавф гуруҳида бўлган шахсларга препаратни бюришда эҳтиётқорлик чораларини кўриш зарур бўлади.
Артериал қон босими ва юрак қисқаришларининг тез-тезлиги: баъзи пациентларда дулоксетинни қабул қилиш артериал қон босимининг ошишини ва клиник аҳамиятли артериал гипертензиянинг ривожланишини чақирган. Бу дулоксетинда норадренергик самаранинг мавжудлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Гипертоник криз вазиятлари дулоксетинни қабул қилишда, айниқса, анамнезда артериал гипертензия мавжуд бўлган пациентларда қайд қилинган. Шунинг учун, артериал гипертензия ва/ёки юрак касалликлари мавжуд бўлган пациентларда артериал қон босимининг мониторингини, айниқса даволашнинг дастлабки ойи давомида, ўтказиб бориш тавсия қилинади. Шу билан бирга, Друаликс препаратини унинг метаболизмини ёмонлаштириши мумкин бўлган дори препаратлари билан буюришда эҳтиётқорлик чораларига риоя қилиш зарур бўлади. Друаликс қабул қилинган кейин артериал қон босимининг доимий ошиши қайд этилган пациентлар учун, дозани пасайтириш ёки препаратни аста-секин бекор қилиш имконини кўриб чиқиш зарур бўлади, назорат қилинмайдиган артериал гипертензияда препаратни буюриш мумкин эмас.
Буйраклар функциясининг оғир бузилишлари: гемодиализда бўлган оғир буйрак етишмовчилиги мавжуд бўлган пациентларда (креатинин клиренси 30 мл/мин дан кам), қон плазмасида препарат концентрацияси ошиши қайд қилинган, уларга Друаликс препаратини буюриш тавсия қилинмайди.
Серотонинли синдром: бошқа серотонинергик препаратлардаги вазиятларга ўхшаб, Друаликс препарати билан даволашда ҳаёт учун потенциал хавфли бўлган ҳолат, айниқса, бошқа серотонинергик воситалар (жумладан СТУСИ, СваНСТУСИ, трициклик антидепрессантлар, триптанлар), серотонин метаболизмини бузувчи препаратлар (хусусан, психик бузилишларни даволаш учун мўлжалланган МАОИ), серотонинергик нейромедиатор тизимига таъсир қилиши мумкин бўлган бошқа антипсихотик препаратлар ёки допамин антагонистлари кабилар билан биргаликда қўллашда - серотонинли синдром ривожланиши эҳтимоли мавжуд.
Серотонинли синдром симптомлари ўз ичига психик ҳолатнинг ўзгаришини (масалан, кўзғалиш, галлюцинациялар, кома), вегетатив нерв тизими барқарорсизлигини (масалан, тахикардия, лабил артериал босим, гипертермия), нейромушакли бузилишларни (масалан, гиперрефлексия, ҳаракат координациясининг бузилиши), ва/ёки меъда-ичак симптомларини (масалан, кўнгил айниши, қусиш, диарея) олиши мумкин. Агар Друаликс препаратини юқорида санаб ўтилган препаратлар билан бир вақтда қўллаш клиник асослаб берилган бўлса, у ҳолда пациентларнинг ҳолатини, айниқса, даволашнинг бошида ёки дозани оширишда синчковлик билан кузатиш зарур. Друаликсни психик бузилишларни даволаш учун мўлжалланган МАОИ билан бир вақтда қўллаш тавсия қилинмайди. Серотонинли синдром ривожланиши вазиятида, Друаликс препарати ва бошқа бирга кечувчи серотонинергик препаратлар билан даволашни зудлик билан тўхтатиш ва симптоматик даволаш буюрилиши керак.
Қизилпойча: таркибида қизилпойчага эга бўлган ўсимлик препаратлари билан бир вақтда қўллашда ножўя реакцияларнинг ривожланиши эҳтимоли мавжуд.
Суицидал уринишлар
Катта депрессив бузилиш ва ГХБ: депрессия пациентга суицидал фикрларни, ўзига шикаст етказиш ва суицид уринишларни (суицидал ҳаракатлар ва кўринишлар) пайдо бўлиши хавфи юқорилиги билан боғлиқ. Бу хавф ҳолатнинг аҳамиятли яхшиланишигача сақланади. Даволашнинг биринчи бир неча ҳафтаси давомида ёки кўпроқ вақтда яхшиланиш бошланмаслиги сабабли, пациентлар шундай яхшиланиш пайдо бўлгунга қадар синчков кузатув остида бўлишлари керак. Клиник амалиётда согайишнинг бошланғ