

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ARICLAIM 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje duloxetinum 30 mg (jako hydrochlorid).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka může obsahovat až 56 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Neprůhledné, bílé tělo tobolky s potiskem '30 mg', neprůhledné, modré víčko tobolky s potiskem '9543'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti.

Přípravek Ariclaim je indikován k léčbě dospělých.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně nezávisle na jídle. V klinických studiích byly z hlediska bezpečnosti vyhodnocovány dávky vyšší než 60 mg až do maximální dávky 120 mg/den v rovnoměrně rozdělených dávkách. Plazmatické koncentrace duloxetinu vykazují velkou interindividuální variabilitu (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostatečně nereagují na léčbu dávkou 60 mg, může být prospěšné zvýšení dávky.

Odpověď na léčbu by měla být vyhodnocena po dvou měsících. U pacientů s nedostatečnou počáteční odpovědí je po této době již další odpověď nepravděpodobná.

Přínos léčby by měl být pravidelně (nejméně každé tři měsíce) vyhodnocován (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pouze vyšší věk není u starších pacientů důvodem pro úpravu dávkování. Nicméně stejně jako u jiných přípravků je při léčbě starších pacientů nutná zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

Dávkování při zhoršené funkci jater

Přípravek ARICLAIM nesmí užívat pacienti s onemocněním jater, které způsobuje zhoršení jaterních funkcí (viz bod 4.3 a 5.2).

Dávkování při snížené funkci ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu je 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Přípravek ARICLAIM nesmí užívat pacienti s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

Ukončení léčby

Léčba by neměla být ukončena náhle. Při ukončování léčby přípravkem ARICLAIM by měla být dávka snižována postupně v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko možných příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo po ukončení léčby objeví příznaky nesnášenlivosti, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař ve snižování dávky dále pokračovat, ale pomalejším tempem.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku léčivého přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání přípravku ARICLAIM a neselektivních ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Onemocnění jater způsobující poškození jaterních funkcí (viz bod 5.2).

Přípravek ARICLAIM se nesmí užívat v kombinaci s fluvoxaminem, ciprofloxacinem nebo enoxacinem (tj. se silnými inhibitory CYP1A2), protože tato kombinace způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací duloxetinu (viz bod 4.5).

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.4).

Zahájení léčby přípravkem ARICLAIM je kontraindikováno u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, protože může vystavit tyto pacienty potenciálnímu riziku hypertenzní krize (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při podávání

Mánie a záchvaty

Přípravek ARICLAIM je třeba s opatrností podávat pacientům, v jejichž anamnéze je mánie nebo diagnóza bipolární poruchy a/nebo záchvatů.

Mydriáza

V souvislosti s duloxetinem byla zaznamenána mydriáza. Proto je nutno dbát opatrnosti, má-li být přípravek ARICLAIM předepisován pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo při riziku akutního glaukomu s úzkým úhlem.

Krevní tlak a srdeční frekvence

U některých pacientů bylo podávání duloxetinu spojeno se zvýšením krevního tlaku a klinicky významnou hypertenzí. Může to být způsobeno noradrenergním účinkem duloxetinu. Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy hypertenzní krize, zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. U pacientů s hypertenzí a/nebo jiným kardiálním onemocněním se proto doporučuje monitorovat krevní tlak, obzvláště v průběhu prvního měsíce léčby. U pacientů, u kterých by jejich zdravotní stav byl

ohrožen zrychlenou srdeční frekvencí nebo zvýšeným krevním tlakem, by měl být duloxetin používán se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je také zapotřebí, pokud je duloxetin užíván společně s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho metabolismus (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých se při užívání duloxetinu projevilo setrvalé zvýšení krevního tlaku, by měla být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí léčba duloxetinem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Poruchy funkce ledvin

U pacientů s těžkým poškozením ledvin na hemodialýze (clearance kreatininu <30 ml/min) dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace duloxetinu. V případě pacientů s těžkým poškozením ledvin – viz bod 4.3. Informace o pacientech s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin – viz bod 4.2

Serotoninový syndrom

Stejně jako u ostatních serotonergních látek se může při léčbě duloxetinem vyskytnout serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zvláště při současném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů), látek, které narušují serotoninový metabolismus, jako jsou IMAO, nebo antipsychotik a dalších antagonistů dopaminu, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmitterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, nestabilní krevní tlak, hypertermii), nervosvalové poruchy (např. hyperreflexii, poruchy koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem).

Je-li současné užívání duloxetinu a dalších serotonergních látek, které mohou ovlivňovat serotonergní a/nebo dopaminergní neurotransmitterové systémy, klinicky opodstatněné, doporučuje se pečlivě sledování pacienta, zejména na začátku léčby a při zvyšování dávek.

Třezalka

K nežádoucím účinkům může častěji docházet při současném užití přípravku ARICLAIM a přípravků z léčivých rostlin obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Deprese, suicidální myšlenky a chování

Ačkoliv přípravek ARICLAIM není indikován k léčbě deprese, jeho léčivá látka duloxetin existuje také jako antidepresivum. Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (sebevražedné příhody). Toto riziko přetrvává, dokud nenastane signifikantní remise. Protože zlepšení stavu nemusí nastat v několika prvních i dalších týdnech léčby, pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se toto zlepšení nedostaví. Zvýšené riziko sebevraždy v časném stadiu zotavování je všeobecnou klinickou zkušeností. U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání a u pacientů vykazujících významný stupeň suicidálních úvah před zahájením léčby je vyšší riziko suicidálních úvah nebo suicidálního chování. Tito pacienti by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení použití antidepresivních přípravků u psychiatrických onemocnění prokázala mírné zvýšení rizika suicidálního chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25ti let.

Při léčbě duloxetinem nebo krátce po jeho vysazení byly popsány případy výskytu suicidálních myšlenek a chování (viz bod 4.8). Lékaři by měli pacientům umožnit kdykoliv se svěřit s úzkostnými nebo depresivními myšlenkami, pocity a náladami. Pokud se v průběhu léčby přípravkem ARICLAIM u pacienta rozvinou příznaky agitovanosti nebo deprese, je doporučeno vyhledat odbornou lékařskou pomoc specialisty, neboť deprese je závažný zdravotní problém. Jestliže je rozhodnuto zahájit antidepresivní medikaci, je doporučeno postupné vysazení přípravku ARICLAIM (viz bod 4.2).

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

ARICLAIM se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Sebevražedné chování (sebevražedné pokusy, sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (především agresivita, opoziční chování a hněv), byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy,

v porovnání s těmi léčenými placebem. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků suicidálního chování. Mimo to chybí údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj.

Krvácení

Při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI) včetně duloxetinu, byly zaznamenány krvácivé projevy, jako je ekchymóza, purpura a gastrointestinální krvácení. Dbát opatrnosti je třeba u pacientů, kteří používají antikoagulační a/nebo léky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou (ASA)), a také u pacientů náchylných ke krvácení.

Hyponatrémie

Při podávání přípravku Ariclaim byla hlášena hyponatrémie, včetně případů s nižší hladinou sodíku než 110 mmol/l. Hyponatrémie může být způsobena syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů hyponatrémie byla hlášena u starších pacientů, obzvláště při současném výskytu porušené rovnováhy tekutin anebo při predispozici k ní. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku hyponatrémie, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou nebo dehydratovaní pacienti nebo pacienti léčení diuretiky.

Ukončení léčby

Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště je-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích se při náhlém ukončení léčby objevily nežádoucí účinky přibližně u 45 % pacientů léčených přípravkem ARICLAIM a 23 % pacientů léčených placebem. Riziko příznaků z vysazení, pozorované u SSRI a SNRI, může být závislé na různých faktorech zahrnujících délku léčby, dávku a rychlost redukce dávky. Nejčastěji hlášené účinky jsou vyjmenovány v bodu 4.8. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientů však mohou být vážnější. Obvykle se objevují v průběhu prvních několika dnů po ukončení léčby, velmi vzácně ovšem byly tyto účinky popsány u i pacientů, kteří neúmyslně zapomněli užít dávku. Obecně tyto účinky samy mizí v průběhu 2 týdnů, ačkoliv u některých jednotlivců může být jejich trvání prodlouženo (2-3 měsíce nebo více). Při ukončování léčby se proto doporučuje snižovat dávku duloxetinu postupně v průběhu nejméně dvou týdnů podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

Použití duloxetinu bylo spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. Nejpravděpodobnější výskyt těchto účinků je v průběhu prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být další zvyšování dávky škodlivé.

Léčivé přípravky obsahující duloxetin

Duloxetin se používá pod různými obchodními názvy ve více indikacích (léčba diabetické neuropatické bolesti, depresivní porucha, generalizovaná úzkostná porucha a stresová močová inkontinence). Je nutné se vyvarovat užívání více než jednoho z těchto přípravků současně.

Hepatitida/ zvýšení hladiny jaterních enzymů

Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy poškození jater, včetně závažného zvýšení hladiny jaterních enzymů (>10 násobek horní hranice normy), hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8). Většina z nich se objevila v průběhu prvních měsíců léčby. Charakter poškození jater byl převážně hepatocelulární. Duloxetin by měl být podáván s opatrností u pacientů léčených dalšími léčivými přípravky spojenými s poškozením jater.

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku ARICLAIM obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými vrozenými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí - glukózy a galaktózy, nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu by se duloxetin neměl užívat v kombinaci s neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo po dobu nejméně 14 dní po ukončení léčby IMAO. S ohledem na biologický poločas duloxetinu lze léčbu IMAO zahájit nejdříve 5 dní po vysazení přípravku ARICLAIM (viz bod 4.3).

Současné podávání přípravku ARICLAIM se selektivními reverzibilními IMAO, jako je moklobemid, se nedoporučuje (viz bod 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní IMAO a pacientům léčeným přípravkem ARICLAIM se nemá podávat (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP 1A2: vzhledem k tomu, že CYP1A2 je zapojen do metabolismu duloxetinu, současné podávání duloxetinu se silnými inhibitory CYP1A2 pravděpodobně zvyšuje koncentraci duloxetinu. Fluvoxamin (100 mg jedenkrát denně) – silný inhibitor CYP1A2 – snížil zdánlivou plazmatickou clearance duloxetinu asi o 77 % a hodnotu AUC_{0-t} zvýšil 6-ti násobně. Proto by přípravek Ariclaim neměl být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP1A2, jakým je fluvoxamin (viz bod 4.3).

Léky ovlivňující CNS: riziko při podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsanych v tomto bodě. Opatrnost se doporučuje při podávání přípravku Ariclaim v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo látkami, včetně alkoholu a sedativních přípravků (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

Serotonergní látky: Ve vzácných případech byl serotoninový syndrom zaznamenán u pacientů, kteří užívali SSRI/SNRI současně se serotonergními látkami. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek ARICLAIM podáván současně se serotonergními látkami jako jsou SSRI, SNRI, tricyklickými antidepresivy jako klomipramin nebo amitriptylin, IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), nebo tryptany, tramadolem, pethidinem a tryptofanem (viz bod 4.4).

Účinek duloxetinu na jiné léčivé přípravky

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP1A2: současné podávání duloxetinu (60 mg dvakrát denně) neovlivnilo významně farmakokinetiku theofylinu, substrátu CYP1A2.

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP2D6: duloxetin je středně silný inhibitor CYP2D6. Jestliže byl duloxetin podáván v dávce 60 mg dvakrát denně s jednorázovou dávkou desipraminu, který je substrátem CYP2D6, hodnota AUC desipraminu vzrostla trojnásobně. Současné podávání duloxetinu (40 mg dvakrát denně) zvyšuje hodnotu rovnovážné (steady-state) AUC tolterodinu (2 mg dvakrát denně) o 71 %, ale neovlivňuje farmakokinetiku jeho aktivního 5-hydroxylovaného metabolitu; úprava dávky není nutná. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek ARICLAIM podáván současně s léčivými, která jsou převážně metabolizována prostřednictvím CYP2D6 (risperidon, tricyklická antidepresiva jako jsou nortriptylin, amitriptylin a imipramin), zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. flekainid, propafenon a metoprolol).

Perorální antikoncepční přípravky a ostatní steroidní látky: výsledky studií *in vitro* ukazují, že duloxetin neindukuje katalytickou aktivitu CYP3A. Specifické studie lékové interakce *in vivo* nebyly provedeny.

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů: vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení, které je přisuzováno farmakodynamické interakci by měl být duloxetin podáván společně s perorálními antikoagulanci nebo inhibitory agregace trombocytů se zvýšenou opatrností. Mimo to, při současném podávání duloxetinu pacientům léčeným warfarinem byly hlášeny zvýšené hodnoty INR. Současné podávání duloxetinu společně s warfarinem (za ustálených podmínek) zdravým dobrovolníkům v rámci farmakologické klinické studie však nemělo za následek klinicky významné změny INR oproti počátečním hodnotám nebo změny farmakokinetiky R- nebo S-warfarinu.

Účinky jiných léčivých přípravků na duloxetin

Antacida a antagonisté H₂ receptorů: současné podání duloxetinu s antacidou s obsahem hliníku a hořčíku nebo duloxetin v kombinaci s famotidinem neměly žádný výrazný vliv na rychlost či míru absorpce duloxetinu po podání perorální dávky 40 mg.

Induktory CYP1A2: analýzy populačních farmakokinetických studií prokázaly, že u kuřáků jsou plazmatické koncentrace duloxetinu ve srovnání s nekuřáky téměř o 50 % nižší.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Duloxetin neměl žádný účinek na samčí plodnost a účinky u samic byly pozorovatelné až u dávek, které byly pro matku toxické.

Těhotenství

O podávání duloxetinu těhotným ženám nejsou žádné adekvátní údaje. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při systémových expozičních hladinách (AUC) duloxetinu nižších než maximální klinická expozice (viz bod 5.3).

Možné riziko u člověka není známo.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, a především v pokročilém těhotenství, může zvýšit riziko perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly prováděny studie zkoumající souvislost mezi léčbou SNRI a rizikem vzniku PPHN, nelze vzhledem k podobnému mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) toto riziko vyloučit.

Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se symptomy z vysazení mohou vyskytnout u novorozence v případě, že jeho matka před porodem užívala duloxetin. Symptomy z vysazení vyskytující se u duloxetinu mohou zahrnovat hypotonii, třes, neklid, potíže s příjmem potravy, dechovou tíseň a křeče. Většina případů se vyskytla při narození nebo během několika dní po porodu.

Přípravek ARICLAIM by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky by měly být informovány, aby v případě, že během léčby otěhotní nebo plánují otěhotnět, tuto skutečnost oznámily svému lékaři.

Kojení

Na základě studie 6 pacientek v laktaci, které nekojily své děti, bylo zjištěno, že duloxetin je velmi slabě vylučován do mateřského mléka. Odhadovaná denní dávka pro dítě je v přepočtu na mg/kg je přibližně 0,14% matčiny dávky (viz bod 5.2). Jelikož bezpečnost podávání duloxetinu u kojenců není známa, podávání přípravku ARICLAIM během kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Užití přípravku ARICLAIM může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti by měli být poučeni, aby se v případě, pokud se u nich vyskytnou sedace nebo závratě, vyvarovalipotenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem ARICLAIM byly nevolnost, bolest hlavy, sucho v ústech, somnolence a závratě. Většina častých nežádoucích účinků však byla

charakterizována jako lehké až středně těžké nežádoucí účinky; objevovaly se obvykle na začátku léčby a většinou měly tendenci ustoupit i během pokračující léčby.

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem kontrolovaných klinických.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	
<i>Infekce a infestace</i>					
		Laryngitida			
<i>Poruchy imunitního systému</i>					
			Anafylaktická reakce Hypersenzitivita		
<i>Endokrinní poruchy</i>					
			Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diábetem)	Dehydratace Hyponatrémie SIADH ⁶		
<i>Psychiatrické poruchy</i>					
	Nespavost Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny	Suicidální myšlenky ^{5,7} Poruchy spánku Skřípání zuby Dezorientace Apatie	Suicidální chování ^{5,7} Mánie Halucinace Agresivita a hněv ⁴		
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Bolest hlavy (Somnolence)	Závratě Letargie Třes Parestézie	Myoklonus Akatie ⁷ Nervozita Poruchy pozornosti Porucha chuti Diskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Serotoninový syndrom ⁶ Křeče ¹ Psychomotorický neklid ⁵ Extrapyramidové symptomy ⁶		
<i>Poruchy oka</i>					
	Rozmazané vidění	Mydriáza Zhoršení zraku	Glaukom		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Šelest ¹	Vertigo Bolest ucha			

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	
<i>Srdeční poruchy</i>					
	Palpitace	Tachykardie Supraventikulární arytmie, převážně fibrilace síní			
<i>Cévní poruchy</i>					
	Zvýšení krevního tlaku ³ Návaly horka	Synkopa ² Hypertenze ^{3,7} Ortostatická hypotenze ² Pocit chladu na periferii	Hypertenzní krize ^{3,6}		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					
	Zívání	Stažení hrdla Krvácení z nosu			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>					
Nauzea Sucho v ústech	Zácpa Průjem Bolest břicha Zvracení Dyspepsie Flatulence	Gastrointestinální krvácení ⁷ Gastroenteritida Říhání Gastritida Dysfagie	Stomatitida Krev ve stolici Zápach z úst Mikroskopická kolitida ⁹		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					
		Hepatitida ³ Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akutní poškození jater	Jaterní selhání ⁶ Žloutenka ⁶		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					
	Zvýšené pocení Vyrážka	Noční pocení Kopřivka Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin	Stevens-Johnsonův syndrom ⁶ Angioneurotický edém ⁶	Kožní vaskulitida	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					
	Muskuloskeletáln í bolest Svalová křeč	Napětí svalů Záškuby svalů	Trismus		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					
	Dysurie Časté močení	Retence moči Močení s opožděným startem Nykturie Polyurie Snížení průtoku moči	Abnormální pach moči		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
	Erektivní dysfunkce Poruchy ejakulace Zpožděná ejakulace	Gynekologické krvácení Poruchy menstruace Sexuální dysfunkce Testikulární bolest	Menopauzální symptomy Galaktorea Hyperprolaktinémie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
	Pády ⁸ Únava	Bolest na hrudi ⁷ Divné pocity Pocit chladu Žízeň Zimnice Malátnost Pocit horka Poruchy stoje		
<i>Vyšetření</i>				
	Pokles tělesné hmotnosti	Vzestup tělesné hmotnosti Zvýšení hladiny kreatin fosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	

¹ Případy křečí a případy ušního šelestu byly hlášeny také po ukončení léčby.

² Případy ortostatické hypotenze a synkopy byly hlášeny hlavně na začátku léčby.

³ Viz bod 4.4.

⁴ Byly hlášeny případy výskytu agrese a hněvu zejména krátce po zahájení nebo po ukončení této léčby.

⁵ V průběhu léčby duloxetinem nebo krátce po ukončení této léčby byly hlášeny případy výskytu suicidálních myšlenek a suicidálního chování (viz bod 4.4).

⁶ Odhadovaná frekvence výskytu z postmarketingového sledování hlášených nežádoucích účinků, nebylo pozorováno v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních.

⁷ Není statisticky významný rozdíl oproti placebo.

⁸ Pády byly častější u starších osob (≥65let).

⁹ Frekvence výskytu odhadovaná na základě údajů ze všech klinických studií.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení podávání duloxetinu (zvláště je-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášené příznaky jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie nebo pocitů podobných elektrickému šoku, zvláště v hlavě), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), únava, somnolence, agitace nebo úzkost, nauzea anebo zvracení, třes, bolest hlavy, myalgie, podrážděnost, průjem, zvýšené pocení a závrať.

Obecně u SSRI a SNRI platí, že tyto účinky bývají mírné a až středně závažné a samy mizí, nicméně u některých pacientů mohou být závažné nebo déletrvající. Při ukončování léčby duloxetinem se proto doporučuje snižovat dávku postupně (viz bod 4.2 a 4.4).

Ve dvanáctém týdnu akutní fáze tří klinických hodnocení duloxetinu u pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí bylo pozorováno malé, ale statisticky významné zvýšení hladiny glukózy v krvi

nalačno. Hodnoty HbA_{1c} byly stabilní v obou skupinách pacientů léčených duloxetinem i placebem. V pokračovací fázi těchto hodnocení, trvajících až 52 týdnů, došlo ve skupině duloxetinu i skupině běžné péče ke zvýšení hodnot HbA_{1c}, ale průměrné zvýšení ve skupině pacientů léčených duloxetinem bylo o 0,3% větší. Ve skupině pacientů léčených duloxetinem došlo také k malému zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno a hladiny celkového cholesterolu, zatímco u skupiny s běžnou péčí laboratorní testy vykazaly mírný pokles těchto hodnot.

Interval QT s korekcí na srdeční frekvenci u pacientů léčených duloxetinem se nelišil od intervalu, který byl stanoven u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Žádné klinicky signifikantní rozdíly nebyly pozorovány u intervalů QT, PR, QRS a QTcB mezi skupinami pacientů léčených duloxetinem a placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování samotným duloxetinem nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, dávkami 5400 mg. Došlo k několika fatálním případům, převážně při kombinovaném předávkování, ale také při předávkování samotným duloxetinem v dávce přibližně 1000 mg. Znamky a příznaky předávkování (při podávání duloxetinu samotného nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky) zahrnovaly somnolenci, kóma, serotoninový syndrom, křeče, zvracení a tachykardii.

Specifické antidotum duloxetinu není známo, ale jestliže dojde k serotoninovému syndromu, měla by být zvážena specifická léčba (podání cyproheptadinu a/nebo kontrola tělesné teploty). Je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest. Doporučuje se monitorovat srdeční parametry a životní funkce a učinit odpovídající symptomatická a podpůrná opatření. Krátce po požití nebo u symptomatických pacientů může být indikován výplach žaludku. Aktivní uhlí může být prospěšné pro omezení absorpce. Duloxetin má velký distribuční objem a je velmi málo pravděpodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfúze a výměnná perfúze mohly být přínosné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva. Kód ATC: N06AX21

Mechanismus účinku

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NA). Slabě inhibuje zpětné vychytávání dopaminu bez významné afinity k histaminergním, dopaminergním, cholinergním a adrenergním receptorům. V závislosti na dávce zvyšuje duloxetin extracelulární hladiny serotoninu a noradrenalinu v různých oblastech zvířecího mozku.

Farmakodynamické účinky

Duloxetin normalizoval práh bolesti v různých preklinických modelech neuropatické a zánětlivé bolesti a oslaboval bolestivé reakce v modelu perzistující bolesti. Má se za to, že inhibiční účinek duloxetinu na bolest je výsledkem potenciace sestupných bolest inhibujících drah v centrálním nervovém systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinek duloxetinu v léčbě diabetické neuropatické bolesti byl stanoven ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických placebem kontrolovaných studiích, které trvaly 12 týdnů s fixní

dávku u dospělých (22 až 88 let) s diabetickou neuropatickou bolestí trvajícím minimálně 6 měsíců. Pacienti splňující diagnostická kritéria depresivní epizody byli ze studie vyloučeni. Primární parametr byla týdenní střední hodnota 24-hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11ti bodové Likertově stupnici.

Ve srovnání s placebem v obou studiích duloxetin 60 mg jednou denně a 60 mg dvakrát denně signifikantně redukoval bolest. U některých pacientů byl účinek patrný v prvním týdnu léčby. Rozdíl ve střední hodnotě v obou aktivních ramenech léčby nebyl signifikantní. Snížení bolesti o aspoň 30 % bylo zaznamenáno u přibližně 65 % pacientů léčených duloxetinem ve srovnání se 40 % pacientů s placebem. Odpovídající počty pro snížení minimálně o 50 % byly 50%, resp. 26%. Hodnoty klinické odpovědi (zmírnění bolesti o 50% a více) byly analyzovány s ohledem na to, zda se u pacienta v průběhu léčby vyskytla ospalost. U pacientů, u kterých se ospalost nevyskytla, byla klinická odpověď pozorována u 47% pacientů léčených duloxetinem a 27% pacientů, kteří obdrželi placebo. Podíl klinické odpovědi u pacientů s ospalostí byl 60% pacientů léčených duloxetinem a 30% u pacientů léčených placebem. U pacientů, u kterých se nedosáhlo snížení bolesti o 30% v průběhu 60 dnů, bylo nepravděpodobné dosažení této hladiny v průběhu další léčby.

V dlouhodobé nekontrolované otevřené studii bylo snížení bolesti u pacientů, kteří odpověděli na 8týdenní akutní léčbu přípravkem ARICLAIM 60 mg jednou denně, udrženo po následujících 6 měsících, měřeno položkou průměrná 24- hodinová bolest na škále Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ariclain u všech podskupin pediatrické populace v léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetin se podává jako samostatný enantiomer. Duloxetin je ve velké míře metabolizován oxidačními enzymy (CYP1A2 a polymorfním CYP2D6) s následnou konjugací. Farmakokinetika duloxetinu vykazuje velkou interindividuální variabilitu (obecně 50 – 60 %), částečně kvůli pohlaví, věku, kuřáckým návykům a typu metabolizátora CYP2D6.

Absorpce: Duloxetin se po perorálním podání dobře absorbuje s C_{max} za 6 hodin po podání dávky. Absolutní perorální biologická dostupnost duloxetinu je v rozmezí od 32 % do 80 % (v průměru 50 %). Jídlo prodlužuje dobu nutnou pro dosažení maximální koncentrace ze 6 na 10 hodin a nepatrně snižuje míru absorpce (asi 11 %). Tyto změny nemají žádný klinický význam.

Distribuce: Duloxetin se přibližně z 96 % váže na proteiny lidské plazmy. Duloxetin se váže jak na albumin, tak i na α -1- kyselý glykoprotein. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí ledvin nebo jater.

Biotransformace: Duloxetin je ve velké míře metabolizován a metabolity se vylučují především močí. Oba cytochromy P450 - 2D6 a 1A2 katalyzují tvorbu dvou hlavních metabolitů glukuronidového konjugátu 4-hydroxy duloxetinu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy, 6-methoxyduloxetinu. Na základě studií *in vitro* jsou cirkulující metabolity duloxetinu považovány za farmakologicky neaktivní. Farmakokinetika duloxetinu u pacientů, kteří jsou slabými metabolizátory CYP2D6, nebyla speciálně zkoumána. Omezené údaje naznačují, že plazmatické hladiny duloxetinu jsou u těchto pacientů vyšší.

Eliminace: Poločas eliminace duloxetinu je v rozmezí od 8 do 17 hodin (v průměru 12 hodin). Po intravenózním podání je plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 22 l/hod do 46 l/hod (v průměru 36 l/hod). Po perorálním podání je zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 33 do 261 l/hod (v průměru 101 l/hod).

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví: mezi muži a ženami byly zjištěny farmakokinetické rozdíly (zdánlivá clearance v plazmě je u žen přibližně o 50 % nižší). Z důvodu překrývání rozsahu clearance nejsou farmakokinetické rozdíly mezi pohlavími dostatečným důvodem k tomu, aby bylo ženám doporučeno užívat nižší dávky.

Věk: mezi mladšími a staršími pacientkami (≥ 65 let) byly identifikovány farmakokinetické rozdíly (AUC se zvyšuje asi o 25 % a poločas je asi o 25 % delší u starších pacientek), i když magnituda těchto změn není dostatečná na to, aby opravňovala úpravu dávkování. Všeobecně se při léčbě starší populace doporučuje zvýšená opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Zhoršená funkce ledvin: pacienti s ledvinovým onemocněním v konečné fázi (ESRD), kteří jsou na dialýze, měli 2krát vyšší hodnoty C_{max} a AUC duloxetinu ve srovnání se zdravými jedinci. Farmakokinetické údaje o duloxetinu jsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin omezené.

Zhoršená funkce jater: farmakokinetické parametry duloxetinu ovlivnila středně těžká jaterní choroba (třída B Child Pugh klasifikace). Ve srovnání se zdravými jedinci byla zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu o 79 % nižší, zdánlivý konečný poločas byl 2,3krát delší a hodnota AUC byla 3,7krát vyšší u pacientů se středně těžkým jaterním onemocněním. Farmakokinetika duloxetinu a jeho metabolitů nebyla u pacientů s lehkou nebo těžkou nedostatečností jater studována.

Kojící matky: Dispozice duloxetinu byla studována u 6 žen v laktaci, v období nejdříve 12 týdnů po porodu. Duloxetin je detekovatelný v mateřském mléce, a ustálené koncentrace v mateřském mléce dosahují přibližně jedné čtvrtiny plazmatických koncentrací. Při dávce 40 mg dvakrát denně je množství duloxetinu v mateřském mléce přibližně 7 $\mu\text{g}/\text{den}$. Laktace neovlivňuje farmakokinetiku duloxetinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Ve standardní sérii testů duloxetin nevykazoval genotoxicitu a u potkanů nebyl kancerogenní. Ve studii kancerogenity u potkanů byly v játrech pozorovány mnohojaderné buňky za nepřítomnosti jiných histopatologických změn. Mechanismus, který to způsobuje, ani klinický význam nejsou známy. Samice myši, které dostávaly duloxetin po dobu 2 let, měly zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a karcinomů pouze při vyšších dávkách (144 mg/kg/den), tyto nálezy byly ale považovány za sekundární následkem indukce jaterních mikrozomálních enzymů. Relevance těchto nálezů u myši pro člověka není známa. Samice potkanů, kterým byl podáván duloxetin (45 mg/kg/den) před a během páření a na začátku březosti, měly nižší spotřebu mateřské potravy a nižší tělesnou váhu, poruchy estrálního cyklu, snížení indexů živě narozených mláďat a jejich přežití a zpomalení růstu mláďat při hladinách systémové expozice, které dle odhadu dosahovaly většinou maximální klinické expozice (AUC). Ve studii zabývající se embryotoxicitou u králíka byl pozorován vyšší výskyt kardiovaskulárních a skeletálních malformací při hladinách systémové expozice nižších, než maximální klinická expozice (AUC). V další studii, ve které se testovala vyšší dávka jiné soli duloxetinu, žádné malformace pozorovány nebyly. Ve studiích prenatální/postnatální toxicity u potkanů měl duloxetin nežádoucí účinky na chování mláďat při expozici nižší než maximální klinická expozice (AUC).

Studie s nedospělými krysami zjistily přechodný neurobehaviorální účinek a významně sníženou tělesnou hmotnost a spotřebu jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u nedospělých krys podobný profilu u dospělých krys. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelóza
Acetátosukcinát hypromelózy
Sacharóza
Zrněný cukr
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Triethyl-citrát

Tobolka:

30 mg:
Želatina
Natrium-lauryl sulfát
Oxid titaničitý (E171)
Indigokarmín (E132)
Zelený inkoust

Zelený inkoust obsahuje:

Černý oxid železitý-syntetický (E172)
Žlutý oxid železitý -syntetický (E172)
Propylenglykol
Šelak

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30° C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Polyvinylchlorid (PVC), polyetylen (PE), a polychlorotrifluoroetylen (PCTFE), blistry kryté Al fólií.

Přípravek ARICLAIM 30 mg je balen po 7, 28 a 98 tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11.srpna 2004

Datum prodloužení registrace:24.června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ARICLAIM 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje duloxetinum 60 mg (jako hydrochlorid).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka může obsahovat až 111 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Neprůhledné, zelené tělo tobolky s potiskem '60 mg', neprůhledné, modré víčko tobolky s potiskem '9542'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti.

Přípravek Ariclaim je indikován k léčbě dospělých.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně nezávisle na jídle. V klinických studiích byly z hlediska bezpečnosti vyhodnocovány dávky vyšší než 60 mg až do maximální dávky 120 mg/den v rovnoměrně rozdělených dávkách. Plazmatické koncentrace duloxetinu vykazují velkou interindividuální variabilitu (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostatečně nereagují na léčbu dávkou 60 mg, může být prospěšné zvýšení dávky.

Odpověď na léčbu by měla být vyhodnocena po dvou měsících. U pacientů s nedostatečnou počáteční odpovědí je po této době již další odpověď nepravděpodobná.

Přínos léčby by měl být pravidelně (nejméně každé tři měsíce) vyhodnocován (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pouze vyšší věk není u starších pacientů důvodem pro úpravu dávkování. Nicméně stejně jako u jiných přípravků je při léčbě starších pacientů nutná zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

Dávkování při zhoršené funkci jater

Přípravek ARICLAIM nesmí užívat pacienti s onemocněním jater, které způsobuje zhoršení jaterních funkcí (viz bod 4.3 a 5.2).

Dávkování při snížené funkci ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu je 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Přípravek ARICLAIM nesmí užívat pacienti s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

Ukončení léčby

Léčba by neměla být ukončena náhle. Při ukončování léčby přípravkem ARICLAIM by měla být dávka snižována postupně v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko možných příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo po ukončení léčby objeví příznaky nesnášenlivosti, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař ve snižování dávky dále pokračovat, ale pomalejším tempem.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku léčivého přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání přípravku ARICLAIM a neselektivních ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Onemocnění jater způsobující poškození jaterních funkcí (viz bod 5.2).

Přípravek ARICLAIM se nesmí užívat v kombinaci s fluvoxaminem, ciprofloxacinem nebo enoxacinem (tj. se silnými inhibitory CYP1A2), protože tato kombinace způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací duloxetinu (viz bod 4.5).

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.4).

Zahájení léčby přípravkem ARICLAIM je kontraindikováno u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, protože může vystavit tyto pacienty potenciálnímu riziku hypertenzní krize (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při podávání

Mánie a záchvaty

Přípravek ARICLAIM je třeba s opatrností podávat pacientům, v jejichž anamnéze je mánie nebo diagnóza bipolární poruchy a/nebo záchvatů.

Mydriáza

V souvislosti s duloxetinem byla zaznamenána mydriáza. Proto je nutno dbát opatrnosti, má-li být přípravek ARICLAIM předepisován pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo při riziku akutního glaukomu s úzkým úhlem.

Krevní tlak a srdeční frekvence

U některých pacientů bylo podávání duloxetinu spojeno se zvýšením krevního tlaku a klinicky významnou hypertenzí. Může to být způsobeno noradrenergickým účinkem duloxetinu. Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy hypertenzní krize, zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. U pacientů s hypertenzí a/nebo jiným kardiálním onemocněním se proto doporučuje monitorovat krevní tlak, obzvláště v průběhu prvního měsíce léčby. U pacientů, u kterých by jejich zdravotní stav byl ohrožen zrychlenou srdeční frekvencí nebo zvýšeným krevním tlakem, by měl být duloxetin používán

se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je také zapotřebí, pokud je duloxetin užíván společně s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho metabolismus (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých se při užívání duloxetinu projevilo setrvalé zvýšení krevního tlaku, by měla být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí léčba duloxetinem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Poruchy funkce ledvin

U pacientů s těžkým poškozením ledvin na hemodialýze (clearance kreatininu <30 ml/min) dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace duloxetinu. V případě pacientů s těžkým poškozením ledvin – viz bod 4.3. Informace o pacientech s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin – viz bod 4.2

Serotoninový syndrom

Stejně jako u ostatních serotonergních látek se, může při léčbě duloxetinem, vyskytnout serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zvláště při současném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů), látek, které narušují serotoninový metabolismus, jako jsou IMAO, nebo antipsychotik a dalších antagonistů dopaminu, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmitterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, nestabilní krevní tlak, hypertermii), nervosvalové poruchy (např. hyperreflexii, poruchy koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem).

Je-li současné užívání duloxetinu a dalších serotonergních látek, které mohou ovlivňovat serotonergní a/nebo dopaminergní neurotransmitterové systémy, klinicky opodstatněné, doporučuje se pečlivě sledování pacienta, zejména na začátku léčby a při zvyšování dávek.

Třezalka

K nežádoucím účinkům může častěji docházet při současném užití přípravku ARICLAIM a přípravků z léčivých rostlin obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Deprese, suicidální myšlenky a chování

Ačkoliv přípravek ARICLAIM není indikován k léčbě deprese, jeho léčivá látka duloxetin existuje také jako antidepresivum. Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (sebevražedné příhody). Toto riziko přetrvává, dokud nenastane signifikantní remise. Protože zlepšení stavu nemusí nastat v několika prvních i dalších týdnech léčby, pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se toto zlepšení nedostaví. Zvýšené riziko sebevraždy v časném stadiu zotavování je všeobecnou klinickou zkušeností. U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání a u pacientů vykazujících významný stupeň suicidálních úvah před zahájením léčby je vyšší riziko suicidálních úvah nebo suicidálního chování. Tito pacienti by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení použití antidepresivních přípravků u psychiatrických onemocnění prokázala mírné zvýšení rizika suicidálního chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25ti let.

Při léčbě duloxetinem nebo krátce po jeho vysazení byly popsány případy výskytu suicidálních myšlenek a chování (viz bod 4.8). Lékaři by měli pacientům umožnit kdykoliv se svěřit s úzkostnými nebo depresivními myšlenkami, pocity a náladami. Pokud se v průběhu léčby přípravkem ARICLAIM u pacienta rozvinou příznaky agitovanosti nebo deprese, je doporučeno vyhledat odbornou lékařskou pomoc specialisty, neboť deprese je závažný zdravotní problém. Jestliže je rozhodnuto zahájit antidepresivní medikaci, je doporučeno postupné vysazení přípravku ARICLAIM (viz bod 4.2).

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

ARICLAIM se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Sebevražedné chování (sebevražedné pokusy, sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (především agresivita, opoziční chování a hněv), byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy, v porovnání s těmi léčenými placebem. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o

lčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků suicidálního chování. Mimo to chybí údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj.

Krvácení

Při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI) včetně duloxetinu, byly zaznamenány krvácivé projevy, jako je ekchymóza, purpura a gastrointestinální krvácení. Dbát opatrnosti je třeba u pacientů, kteří používají antikoagulační a/nebo léky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou (ASA)), a také u pacientů náchylných ke krvácení.

Hyponatrémie

Při podávání přípravku Ariclam byla hlášena hyponatrémie, včetně případů s nižší hladinou sodíku než 110 mmol/l. Hyponatrémie může být způsobena syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů hyponatrémie byla hlášena u starších pacientů, obzvláště při současném výskytu porušené rovnováhy tekutin anebo při predispozici k ní. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku hyponatrémie, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou nebo dehydratovaní pacienti nebo pacienti léčení diuretiky.

Ukončení léčby

Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště je-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích se při náhlém ukončení léčby objevily nežádoucí účinky přibližně u 45 % pacientů léčených přípravkem ARICLAIM a 23 % pacientů léčených placebem. Riziko příznaků z vysazení, pozorované u SSRI a SNRI, může být závislé na různých faktorech zahrnujících délku léčby, dávku a rychlost redukce dávky. Nejčastěji hlášené účinky jsou vyjmenovány v bodu 4.8. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientů však mohou být vážnější. Obvykle se objevují v průběhu prvních několika dnů po ukončení léčby, velmi vzácně ovšem byly tyto účinky popsány u i pacientů, kteří neúmyslně zapomněli užít dávku. Obecně tyto účinky samy mizí v průběhu 2 týdnů, ačkoliv u některých jednotlivců může být jejich trvání prodlouženo (2-3 měsíce nebo více). Při ukončování léčby se proto doporučuje snižovat dávku duloxetinu postupně v průběhu nejméně dvou týdnů podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

Použití duloxetinu bylo spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. Nejpravděpodobnější výskyt těchto účinků je v průběhu prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být další zvyšování dávky škodlivé.

Léčivé přípravky obsahující duloxetin

Duloxetin se používá pod různými obchodními názvy ve více indikacích (léčba diabetické neuropatické bolesti, depresivní porucha, generalizovaná úzkostná porucha a stresová močová inkontinence). Je nutné se vyvarovat užívání více než jednoho z těchto přípravků současně.

Hepatitida/ zvýšení hladiny jaterních enzymů

Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy poškození jater, včetně závažného zvýšení hladiny jaterních enzymů (>10 násobek horní hranice normy), hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8). Většina z nich se objevila v průběhu prvních měsíců léčby. Charakter poškození jater byl převážně hepatocelulární. Duloxetin by měl být podáván s opatrností u pacientů léčených dalšími léčivými přípravky spojenými s poškozením jater.

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku ARICLAIM obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými vrozenými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy, nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu by se duloxetin neměl užívat v kombinaci s neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo po dobu nejméně 14 dní po ukončení léčby IMAO. S ohledem na biologický poločas duloxetinu lze léčbu IMAO zahájit nejdříve 5 dní po vysazení přípravku ARICLAIM (viz bod 4.3).

Současné podávání přípravku ARICLAIM se selektivními reverzibilními IMAO, jako je moklobemid, se nedoporučuje (viz bod 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní IMAO a pacientům léčeným přípravkem ARICLAIM se nemá podávat (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP 1A2: vzhledem k tomu, že CYP1A2 je zapojen do metabolismu duloxetinu, současné podávání duloxetinu se silnými inhibitory CYP1A2 pravděpodobně zvyšuje koncentraci duloxetinu. Fluvoxamin (100 mg jedenkrát denně) – silný inhibitor CYP1A2 – snížil zdánlivou plazmatickou clearance duloxetinu asi o 77 % a hodnotu AUC_{0-t} zvýšil 6-ti násobně. Proto by přípravek Ariclain neměl být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP1A2, jakým je fluvoxamin (viz bod 4.3).

Léky ovlivňující CNS: riziko při podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsanych v tomto bodě. Opatrnost se doporučuje při podávání přípravku Ariclain v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo látkami, včetně alkoholu a sedativních přípravků (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

Serotonergní látky: Ve vzácných případech byl serotoninový syndrom zaznamenán u pacientů, kteří užívali SSRI/SNRI současně se serotonergními látkami. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek ARICLAIM podáván současně se serotonergními látkami jako jsou SSRI, SNRI, tricyklickými antidepresivy (jakoklomipramin nebo amitriptylin), IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), nebo tryptany, tramadolem, pethidinem a tryptofanem (viz bod 4.4).

Účinek duloxetinu na jiné léčivé přípravky

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP1A2: současné podávání duloxetinu (60 mg dvakrát denně) neovlivnilo významně farmakokinetiku theofylinu, substrátu CYP1A2.

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP2D6: duloxetin je středně silný inhibitor CYP2D6. Jestliže byl duloxetin podáván v dávce 60 mg dvakrát denně s jednorázovou dávkou desipraminu, který je substrátem CYP2D6, hodnota AUC desipraminu vzrostla trojnásobně. Současné podávání duloxetinu (40 mg dvakrát denně) zvyšuje hodnotu rovnovážné (steady-state) AUC tolterodinu (2 mg dvakrát denně) o 71 %, ale neovlivňuje farmakokinetiku jeho aktivního 5-hydroxylovaného metabolitu; úprava dávky není nutná. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek ARICLAIM podáván současně s léčivými látkami, která jsou převážně metabolizována prostřednictvím CYP2D6 (risperidon, tricyklická antidepresiva jako jsou nortriptylin, amitriptylin a imipramin), zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. flekainid, propafenon a metoprolol).

Perorální antikoncepční přípravky a ostatní steroidní látky: výsledky studií *in vitro* ukazují, že duloxetin neindukuje katalytickou aktivitu CYP3A. Specifické studie lékové interakce *in vivo* nebyly provedeny.

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů: vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení, které je přisuzováno farmakodynamické interakci by měl být duloxetin podáván společně s perorálními antikoagulanci nebo inhibitory agregace trombocytů se zvýšenou opatrností. Mimo to, při současném podávání duloxetinu pacientům léčeným warfarinem byly hlášeny zvýšené hodnoty INR. Současné podávání duloxetinu společně s warfarinem (za ustálených podmínek) zdravým dobrovolníkům v rámci farmakologické klinické studie však nemělo za následek klinicky významné změny INR oproti počátečním hodnotám nebo změny farmakokinetiky R- nebo S-warfarinu.

Účinky jiných léčivých přípravků na duloxetin

Antacida a antagonisté H₂ receptorů: současné podání duloxetinu s antacidami s obsahem hliníku a hořčíku nebo duloxetin v kombinaci s famotidinem neměly žádný výrazný vliv na rychlost či míru absorpce duloxetinu po podání perorální dávky 40 mg.

Induktory CYP1A2: analýzy populačních farmakokinetických studií prokázaly, že u kuřáků jsou plazmatické koncentrace duloxetinu ve srovnání s nekuřáky téměř o 50 % nižší.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Duloxetin neměl žádný účinek na samčí plodnost a účinky u samic byly pozorovatelné až u dávek, které byly pro matku toxické.

Těhotenství

O podávání duloxetinu těhotným ženám nejsou žádné adekvátní údaje. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při systémových expozičních hladinách (AUC) duloxetinu nižších než maximální klinická expozice (viz bod 5.3).

Možné riziko u člověka není známo.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, a především v pokročilém těhotenství, může zvýšit riziko perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly prováděny studie zkoumající souvislost mezi léčbou SNRI a rizikem vzniku PPHN, nelze vzhledem k podobnému mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) toto riziko vyloučit.

Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se symptomy z vysazení mohou vyskytnout u novorozence v případě, že jeho matka před porodem užívala duloxetin. Symptomy z vysazení vyskytující se u duloxetinu mohou zahrnovat hypotonii, třes, neklid, potíže s příjmem potravy, dechovou tíseň a křeče. Většina případů se vyskytla při narození nebo během několika dní po porodu.

Přípravek ARICLAIM by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky by měly být informovány, aby v případě, že během léčby otěhotní nebo plánují otěhotnět, tuto skutečnost oznámily svému lékaři.

Kojení

Na základě studie 6 pacientek v laktaci, které nekojily své děti, bylo zjištěno, že duloxetin je velmi slabě vylučován do mateřského mléka. Odhadovaná denní dávka pro dítě je v přepočtu na mg/kg je přibližně 0,14% matčiny dávky (viz bod 5.2). Jelikož bezpečnost podávání duloxetinu u kojenců není známa, podávání přípravku ARICLAIM během kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Užití přípravku ARICLAIM může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti by měli být poučeni, aby se v případě, pokud se u nich vyskytnou sedace nebo závratě, vyvarovali potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem ARICLAIM byly nevolnost, bolest hlavy, sucho v ústech, somnolence a závratě. Většina častých nežádoucích účinků však byla charakterizována jako lehké až středně těžké nežádoucí účinky; objevovaly se obvykle na začátku léčby a většinou měly tendenci ustoupit i během pokračující léčby

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem kontrolovaných klinických.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	
<i>Infekce a infestace</i>					
		Laryngitida			
<i>Poruchy imunitního systému</i>					
			Anafylaktická reakce Hypersenzitivita		
<i>Endokrinní poruchy</i>					
			Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)	Dehydratace Hyponatrémie SIADH ⁶		
<i>Psychiatrické poruchy</i>					
	Nespavost Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny	Suicidální myšlenky ^{5,7} Poruchy spánku Skřípání zuby Dezorientace Apatie	Suicidální chování ^{5,7} Mánie Halucinace Agresivita a hněv ⁴		
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Bolest hlavy Somnolence	Závratě Letargie Třes Parestézie	Myoklonus Akatie ⁷ Nervozita Poruchy pozornosti Porucha chuti Diskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Serotoninový syndrom ⁶ Křeče ¹ Psychomotorický neklid ⁵ Extrapyramidové symptomy ⁶		
<i>Poruchy oka</i>					
	Rozmazané vidění	Mydriáza Zhoršení zraku	Glaukom		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Šelest ¹	Vertigo Bolest ucha			

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	
<i>Srdeční poruchy</i>					
	Palpitace	Tachykardie Supraventikulární arytmie, převážně fibrilace síní			
<i>Cévní poruchy</i>					
	Zvýšení krevního tlaku ³ Návaly horka	Synkopa ² Hypertenze ^{3,7} Ortostatická hypotenze ² Pocit chladu na periferii	Hypertenzní krize ^{3,6}		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					
	Zívání	Stažení hrdla Krvácení z nosu			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>					
Nauzea Sucho v ústech (Zácpa Průjem Bolest břicha Zvracení Dyspepsie Flatulence	Gastrointestinální krvácení ⁷ Gastroenteritida Říhání Gastritida Dysfagie	Stomatitida Krev ve stolici Zápach z úst Mikroskopická kolitida ⁹		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					
		Hepatitida ³ Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akutní poškození jater	Jaterní selhání ⁶ Žloutenka ⁶		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					
	Zvýšené pocení Vyrážka	Noční pocení Kopřivka Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin	Stevens-Johnsonův syndrom ⁶ Angioneurotický edém ⁶	Kožní vaskulitida	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					
	Muskuloskeletáln í bolest Svalová křeč	Napětí svalů Záškuby svalů	Trismus		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					
	Dysurie Časté močení	Retence moči Močení s opožděným startem Nykturie Polyurie Snížení průtoku moči	Abnormální pach moči		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
	Erektivní dysfunkce Poruchy ejakulace Zpožděná ejakulace	Gynekologické krvácení Poruchy menstruace Sexuální dysfunkce Testikulární bolest	Menopauzální symptomy Galaktorea Hyperprolaktinémie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
	Únava Pády ³	Bolest na hrudi ⁷ Divné pocity Pocit chladu Žízeň Zimnice Malátnost Pocit horka Poruchy stoje		
<i>Vyšetření</i>				
	Pokles tělesné hmotnosti	Vzestup tělesné hmotnosti Zvýšení hladiny kreatinu fosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	

¹ Případy křečí a případy ušního šelestu byly hlášeny také po ukončení léčby.

² Případy ortostatické hypotenze a synkopy byly hlášeny hlavně na začátku léčby.

³ Viz bod 4.4.

⁴ Byly hlášeny případy výskytu agrese a hněvu zejména krátce po zahájení nebo po ukončení této léčby.

⁵ V průběhu léčby duloxetinem nebo krátce po ukončení této léčby byly hlášeny případy výskytu suicidálních myšlenek a suicidálního chování (viz bod 4.4).

⁶ Odhadovaná frekvence výskytu z postmarketingového sledování hlášených nežádoucích účinků, nebylo pozorováno v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních.

⁷ Není statisticky významný rozdíl oproti placebo.

⁸ Pády byly častější u starších osob (≥65let).

⁹ Frekvence výskytu odhadovaná na základě údajů ze všech klinických studií.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení podávání duloxetinu (zvláště je-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášené příznaky jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie nebo pocitů podobných elektrickému šoku, zvláště v hlavě), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), únava, somnolence, agitace nebo úzkost, nauzea anebo zvracení, třes, bolest hlavy, myalgie, podrážděnost, průjem, zvýšené pocení a závrať.

Obecně u SSRI a SNRI platí, že tyto účinky bývají mírné a až středně závažné a samy mizí, nicméně u některých pacientů mohou být závažné nebo déletrvající. Při ukončování léčby duloxetinem se proto doporučuje snižovat dávku postupně (viz bod 4.2 a 4.4).

Ve dvanáctém týdnu akutní fáze tří klinických hodnocení duloxetinu u pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí bylo pozorováno malé, ale statisticky významné zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA_{1c} byly stabilní v obou skupinách pacientů léčených duloxetinem i placebem. V pokračovací fázi těchto hodnocení, trvající až 52 týdnů, došlo ve skupině duloxetinu i skupině

běžné péče ke zvýšení hodnot HbA_{1c}, ale průměrné zvýšení ve skupině pacientů léčených duloxetinem bylo o 0,3% větší. Ve skupině pacientů léčených duloxetinem došlo také k malému zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno a hladiny celkového cholesterolu, zatímco u skupiny s běžnou péčí laboratorní testy vykazaly mírný pokles těchto hodnot.

Interval QT s korekcí na srdeční frekvenci u pacientů léčených duloxetinem se nelišil od intervalu, který byl stanoven u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Žádné klinicky signifikantní rozdíly nebyly pozorovány u intervalů QT, PR, QRS a QTcB mezi skupinami pacientů léčených duloxetinem a placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování samotným duloxetinem nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, dávkami 5400 mg. Došlo k několika fatálním případům, převážně při kombinovaném předávkování, ale také při předávkování samotným duloxetinem v dávce přibližně 1000 mg. Znamky a příznaky předávkování (při podávání duloxetinu samotného nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky) zahrnovaly somnolenci, kóma, serotoninový syndrom, křeče, zvracení a tachykardii.

Specifické antidotum duloxetinu není známo, ale jestliže dojde k serotoninovému syndromu, měla by být zvážena specifická léčba (podání cyproheptadinu a/nebo kontrola tělesné teploty). Je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest. Doporučuje se monitorovat srdeční parametry a životní funkce a učinit odpovídající symptomatická a podpůrná opatření. Krátce po požití nebo u symptomatických pacientů může být indikován výplach žaludku. Aktivní uhlí může být prospěšné pro omezení absorpce. Duloxetin má velký distribuční objem a je velmi málo pravděpodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfúze a výměnná perfúze mohly být přínosné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva. Kód ATC: N06AX21

Mechanismus účinku

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NA). Slabě inhibuje zpětné vychytávání dopaminu bez významné afinity k histaminergním, dopaminergním, cholinergním a adrenergním receptorům. V závislosti na dávce zvyšuje duloxetin extracelulární hladiny serotoninu a noradrenalinu v různých oblastech zvířecího mozku.

Farmakodynamické účinky

Duloxetin normalizoval práh bolesti v různých preklinických modelech neuropatické a zánětlivé bolesti a oslaboval bolestivé reakce v modelu perzistující bolesti. Má se za to, že inhibiční účinek duloxetinu na bolest je výsledkem potenciace sestupných bolest inhibujících drah v centrálním nervovém systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinek duloxetinu v léčbě diabetické neuropatické bolesti byl stanoven ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických placebem kontrolovaných studiích, které trvaly 12 týdnů s fixní dávkou u dospělých (22 až 88 let) s diabetickou neuropatickou bolestí trvající minimálně 6 měsíců. Pacienti splňující diagnostická kritéria depresivní epizody byli ze studie vyloučeni. Primární parametr

byla týdenní střední hodnota 24-hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11ti bodové Likertově stupnici.

Ve srovnání s placebem v obou studiích duloxetin 60 mg jednou denně a 60 mg dvakrát denně signifikantně redukoval bolest. U některých pacientů byl účinek patrný v prvním týdnu léčby. Rozdíl ve střední hodnotě v obou aktivních ramenech léčby nebyl signifikantní. Snížení bolesti o aspoň 30 % bylo zaznamenáno u přibližně 65 % pacientů léčených duloxetinem ve srovnání se 40 % pacientů s placebem. Odpovídající počty pro snížení minimálně o 50 % byly 50%, resp. 26%. Hodnoty klinické odpovědi (zmírnění bolesti o 50% a více) byly analyzovány s ohledem na to, zda se u pacienta v průběhu léčby vyskytla ospalost. U pacientů, u kterých se ospalost nevyskytla, byla klinická odpověď pozorována u 47% pacientů léčených duloxetinem a 27% pacientů, kteří obdrželi placebo. Podíl klinické odpovědi u pacientů s ospalostí byl 60% pacientů léčených duloxetinem a 30% u pacientů léčených placebem. U pacientů, u kterých se nedosáhlo snížení bolesti o 30% v průběhu 60 dnů, bylo nepravděpodobné dosažení této hladiny v průběhu další léčby.

V dlouhodobé nekontrolované otevřené studii bylo snížení bolesti u pacientů, kteří odpověděli na 8týdenní akutní léčbu přípravkem ARICLAIM 60 mg jednou denně, udrženo po následujících 6 měsících, měřeno položkou průměrná 24- hodinová bolest na škále Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ARICLAIM u všech podskupin pediatrické populace v léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetin se podává jako samostatný enantiomer. Duloxetin je ve velké míře metabolizován oxidačními enzymy (CYP1A2 a polymorfním CYP2D6) s následnou konjugací. Farmakokinetika duloxetinu vykazuje velkou interindividuální variabilitu (obecně 50 – 60 %), částečně kvůli pohlaví, věku, kuřáckým návykům a typu metabolizátora CYP2D6.

Absorpce: Duloxetin se po perorálním podání dobře absorbuje s C_{max} za 6 hodin po podání dávky. Absolutní perorální biologická dostupnost duloxetinu je v rozmezí od 32 % do 80 % (v průměru 50 %). Jídlo prodlužuje dobu nutnou pro dosažení maximální koncentrace ze 6 na 10 hodin a nepatrně snižuje míru absorpce (asi 11 %). Tyto změny nemají žádný klinický význam.

Distribuce: Duloxetin se přibližně z 96 % váže na proteiny lidské plazmy. Duloxetin se váže jak na albumin, tak i na α -1- kyselý glykoprotein. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí ledvin nebo jater.

Biotransformace: Duloxetin je ve velké míře metabolizován a metabolity se vylučují především močí. Oba cytochromy P450 - 2D6 a 1A2 katalyzují tvorbu dvou hlavních metabolitů glukuronidového konjugátu 4-hydroxy duloxetinu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy, 6-methoxyduloxetinu. Na základě studií *in vitro* jsou cirkulující metabolity duloxetinu považovány za farmakologicky neaktivní. Farmakokinetika duloxetinu u pacientů, kteří jsou slabými metabolizátory CYP2D6, nebyla speciálně zkoumána. Omezené údaje naznačují, že plazmatické hladiny duloxetinu jsou u těchto pacientů vyšší.

Eliminace: Poločas eliminace duloxetinu je v rozmezí od 8 do 17 hodin (v průměru 12 hodin). Po intravenózním podání je plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 22 l/hod do 46 l/hod (v průměru 36 l/hod). Po perorálním podání je zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 33 do 261 l/hod (v průměru 101 l/hod).

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví: mezi muži a ženami byly zjištěny farmakokinetické rozdíly (zdánlivá clearance v plazmě je u žen přibližně o 50 % nižší). Z důvodu překrývání rozsahu clearance nejsou farmakokinetické rozdíly mezi pohlavími dostatečným důvodem k tomu, aby bylo ženám doporučeno užívat nižší dávky.

Věk: mezi mladšími a staršími pacientkami (≥ 65 let) byly identifikovány farmakokinetické rozdíly (AUC se zvyšuje asi o 25 % a poločas je asi o 25 % delší u starších pacientek), i když magnituda těchto změn není dostatečná na to, aby opravňovala úpravu dávkování. Všeobecně se při léčbě starší populace doporučuje zvýšená opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Zhoršená funkce ledvin: pacienti s ledvinovým onemocněním v konečné fázi (ESRD), kteří jsou na dialýze, měli 2krát vyšší hodnoty C_{max} a AUC duloxetinu ve srovnání se zdravými jedinci. Farmakokinetické údaje o duloxetinu jsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin omezené.

Zhoršená funkce jater: farmakokinetické parametry duloxetinu ovlivnila středně těžká jaterní choroba (třída B Child Pugh klasifikace). Ve srovnání se zdravými jedinci byla zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu o 79 % nižší, zdánlivý konečný poločas byl 2,3krát delší a hodnota AUC byla 3,7krát vyšší u pacientů se středně těžkým jaterním onemocněním. Farmakokinetika duloxetinu a jeho metabolitů nebyla u pacientů s lehkou nebo těžkou nedostatečností jater studována.

Kojící matky: Dispozice duloxetinu byla studována u 6 žen v laktaci, v období nejdříve 12 týdnů po porodu. Duloxetin je detekovatelný v mateřském mléce, a ustálené koncentrace v mateřském mléce dosahují přibližně jedné čtvrtiny plazmatických koncentrací. Při dávce 40 mg dvakrát denně je množství duloxetinu v mateřském mléce přibližně 7 $\mu\text{g}/\text{den}$. Laktace neovlivňuje farmakokinetiku duloxetinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Ve standardní sérii testů duloxetin nevykazoval genotoxicitu a u potkanů nebyl kancerogenní. Ve studii kancerogenity u potkanů byly v játrech pozorovány mnohojaderné buňky za nepřítomnosti jiných histopatologických změn. Mechanismus, který to způsobuje, ani klinický význam nejsou známy. Samice myši, které dostávaly duloxetin po dobu 2 let, měly zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a karcinomů pouze při vyšších dávkách (144 mg/kg/den), tyto nálezy byly ale považovány za sekundární následkem indukce jaterních mikrozomálních enzymů. Relevance těchto nálezů u myši pro člověka není známa. Samice potkanů, kterým byl podáván duloxetin (45 mg/kg/den) před a během páření a na začátku březosti, měly nižší spotřebu mateřské potravy a nižší tělesnou váhu, poruchy estrálního cyklu, snížení indexů živě narozených mláďat a jejich přežití a zpomalení růstu mláďat při hladinách systémové expozice, které dle odhadu dosahovaly většinou maximální klinické expozice (AUC). Ve studii zabývající se embryotoxicitou u králíka byl pozorován vyšší výskyt kardiovaskulárních a skeletálních malformací při hladinách systémové expozice nižších, než maximální klinická expozice (AUC). V další studii, ve které se testovala vyšší dávka jiné soli duloxetinu, žádné malformace pozorovány nebyly. Ve studiích prenatální/postnatální toxicity u potkanů měl duloxetin nežádoucí účinky na chování mláďat při expozici nižší než maximální klinická expozice (AUC).

Studie s nedospělými krysami zjistily přechodný neurobehaviorální účinek a významně sníženou tělesnou hmotnost a spotřebu jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u nedospělých krys podobný profilu u dospělých krys. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelóza
Acetátosukcinát hypromelózy
Sacharóza
Zrněný cukr
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Triethyl-citrát

Tobolka:

60 mg:
Želatina
Natrium-lauryl sulfát
Oxid titaničitý (E171)
Indigokarmín (E132)
Žlutý oxid železitý-syntetický (E172)
Bílý inkoust

Bílý inkoust obsahuje:

Oxid titaničitý (E171)
Propylenglykol
Šelak
Povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30° C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Polyvinylchlorid (PVC), polyetylen (PE), a polychlorotrifluoroetylen (PCTFE), blistry kryté Al fólií.

ARICLAIM 60 mg je balena po 28 a 98 tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11.srpna 2004

Datum prodloužení registrace: 24.června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ ÚČINNÉHO LÉČIVA A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A OŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lilly S.A.
Avda. de la Industria N° 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SKLÁDAČKA 30 MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ARICLAIM 30 mg, enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje duloxetine 30 mg (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu, aj.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

7 enterosolventních tvrdých tobolek
28 enterosolventních tvrdých tobolek
98 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním balení tak, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/283/008 (7 enterosolventních tvrdých tobolek)
EU/1/04/283/009 (28 enterosolventních tvrdých tobolek)
EU/1/04/283/010 (98 enterosolventních tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ARICLAIM 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ARICLAIM 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SKLÁDAČKA 60 MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ARICLAIM 60 mg, enterosolventní tvrdé tobolky.
Duloxetine

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje duloxetine 60 mg (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu, aj.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28 enterosolventních tvrdých tobolek.
98 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním balení tak, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/283/011 (28 enterosolventních tvrdých tobolek)
EU/1/04/283/012 (98 enterosolventních tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

ARICLAIM 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ARICLAIM 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ARICLAIM 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky ARICLAIM 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky Duloxetinum (ve formě duloxetini hydrochloridum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je to přípravek ARICLAIM a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ARICLAIM užívat
3. Jak se přípravek ARICLAIM užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ARICLAIM uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ARICLAIM a k čemu se používá

Přípravek ARICLAIM obsahuje účinnou látku duloxetin. Přípravek ARICLAIM zvyšuje hladiny serotoninu a noradrenalinu v nervovém systému.

Přípravek ARICLAIM je u dospělých užíván k léčbě stavu zvaného diabetická neuropatická bolest (často popisovaná jako palčivá, bodavá, píchavá či vystřelující bolest, nebo je podobná bolesti po ráně elektrickým proudem. V postižené oblasti může dojít ke ztrátě citlivosti, nebo může být bolest způsobena dotykem, teplem, chladem nebo tlakem).

U lidí s diabetickou neuropatickou bolestí, může trvat několik týdnů, než se budete cítit lépe. Nezačnete-li se po 2 měsících cítit lépe, informujte o tom svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ARICLAIM užívat

NEUŽÍVEJTE přípravek ARICLAIM jestliže:

- jste alergický/á na duloxetin nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- užíváte nebo jste během posledních 14 dní užíval(a) jiné léky známé jako inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz 'Další léčivé přípravky a přípravek ARICLAIM')
- trpíte onemocněním jater
- trpíte závažným onemocněním ledvin
- užíváte fluvoxamin, který se obvykle užívá léčbě deprese, nebo ciprofloxacin nebo enoxacin, které se používají k léčbě některých infekčních onemocnění
- užíváte jiný přípravek obsahující duloxetin (viz 'Další léčivé přípravky a přípravek ARICLAIM')

Informujte svého lékaře, pokud trpíte vysokým krevním tlakem nebo onemocněním srdce. Váš lékař rozhodne, jestli můžete užívat přípravek ARICLAIM.

Upozornění a opatření

Pokud se Vás týká některý z dále uvedených stavů, nemusí pro Vás být přípravek ARICLAIM

vhodný. Obráťte se před užívaním přípravku ARICLAIM na svého lékaře v případě, že:

- užíváte nyní jiné přípravky k léčbě deprese (viz bod: 'Další léčivé přípravky a přípravek ARICLAIM')
- užíváte přípravky z léčivých rostlin obsahujících třezalku (*Hypericum perforatum*)
- trpíte onemocněním ledvin
- měl(a) jste záchvaty
- trpíte mánií
- trpíte bipolární poruchou
- máte potíže se zrakem jako například určitý druh glaukomu (zelený zákal - zvýšený nitrooční tlak)
- trpíte či jste v minulosti trpěl(a) poruchami krvácivosti (sklon ke snadnému vzniku modřin)
- je u Vás riziko snížení hladiny sodíku (například pokud užíváte léky na odvodnění – diuretika, obzvláště ve starším věku)
- máte vysoký krevní tlak
- užíváte současně jiné přípravky, které mohou způsobit poškození jater
- užíváte jiné přípravky obsahující duloxetin (viz 'Další léčivé přípravky a přípravek ARICLAIM').

Přípravek ARICLAIM může způsobovat pocit neklidu nebo neschopnost vydržet klidně sedět či stát na místě. Pokud se u Vás tyto známky projeví, informujte svého lékaře.

Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese nebo úzkostné poruchy

Ačkoliv přípravek ARICLAIM není určen k léčbě deprese, jeho léčivá látka (duloxetin) se používá také jako antidepresivum. Jestliže trpíte depresí nebo úzkostnou poruchou, můžete občas pomýšlet na ublížení si nebo na sebevraždu. Tyto myšlenky mohou zesílit, pokud začínáte antidepresiva užívat poprvé, protože k nástupu účinku těchto přípravků dochází se zpožděním, obvykle po asi dvou týdnech, ale někdy i po delší době.

Tyto myšlenky můžete mít častěji, pokud:

- jste již dříve uvažoval(a) o sebevraždě nebo o sebepoškození.
- jste dosáhl(a) dospělosti v nedávné době. Informace z klinických studií ukázaly zvýšené riziko sebevražedného chování u dospělých mladších 25 let s psychickými poruchami, kteří byli léčeni antidepresivy.

Jestliže se u Vás kdykoliv objeví myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Může být pro Vás užitečné svěřit se svou depresí nebo úzkostí Vašemu příbuznému nebo blízkému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby Vám řekli, pokud se budou domnívat, že se Vaše deprese nebo úzkost zhoršuje, nebo pokud budou znepokojeni změnami ve Vašem chování.

Děti a dospívající mladší než 18 let

Přípravek ARICLAIM není běžně používán u dětí a dospívajících mladších 18 let. Měl(a) byste být také informován/a, že u pacientů mladších 18 let užívajících přípravky z této skupiny je zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou sebevražedné pokusy, myšlenky na sebevraždu a nepřátelské chování (převážně agrese, odpor a zlost). Navzdory tomu se lékař může rozhodnout, jestliže to je v nejlepším zájmu pacienta, předepsat přípravek ARICLAIM i pacientovi mladšímu 18 let. Pokud lékař předepsal přípravek ARICLAIM pacientovi mladšímu 18 let a vy chcete tuto skutečnost diskutovat, obraťte se na svého lékaře. Svého lékaře také informujte o objevení či zhoršení jakéhokoliv zde popsaného příznaku u pacienta užívajícího přípravek ARICLAIM mladšího 18 let. U této věkové skupiny také ještě nebyl hodnocen vliv dlouhodobého podávání přípravku ARICLAIM na růst, dospívání a vývoj poznávacích funkcí a chování.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Hlavní součástí přípravku ARICLAIM, duloxetin, je obsažen také v jiných přípravcích pro léčbu odlišných potíží:

- deprese, úzkost a močová inkontinence (únik moči)

Měl(a) byste se vyvarovat současného užívání více než jednoho z těchto přípravků. Zkontrolujte se svým lékařem, zda neužíváte další lék obsahující duloxetin.

Váš lékař by měl rozhodnout, můžete-li přípravek ARICLAIM užívat v kombinaci s jinými léky. **Nezahajujte nebo neukončujte užívání žádných léčivých přípravků včetně léků vydávaných bez lékařského předpisu a bylinných přípravků, dokud se neporadíte s lékařem.**

Informujte také svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících přípravků:

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): Přípravek ARICLAIM byste neměl(a) užívat, pokud současně užíváte (nebo jste v průběhu posledních 14 dní užíval(a)) antidepressivní lék nazývaný inhibitor monoaminoxidázy (IMAO). Příklady IMAO zahrnují moklobemid (antidepressivum) a linezolid (antibiotikum). Užívání IMAO může v kombinaci s užíváním mnoha léků vydávaných na předpis, včetně přípravku ARICLAIM, vyvolat závažné, až život ohrožující nežádoucí účinky. Pokud jste přestal(a) užívat některý IMAO, musíte počkat alespoň 14 dní, než budete moci začít užívat přípravek ARICLAIM. Rovněž je třeba vyčkat nejméně 5 dní poté, co jste přestali užívat přípravek ARICLAIM, než začnete užívat některý IMAO.

Přípravky způsobující ospalost: patří sem přípravky předepsané Vaším lékařem včetně benzodiazepinů, silných léků proti bolesti, antipsychotik, fenobarbitalu a antihistaminik.

Léčivé přípravky zvyšující hladinu serotoninu: tryptany, tramadol, tryptofan, SSRI (jako je paroxetin a fluoxetin), SNRI (jako je venlafaxin), tricyklická antidepressiva (jako je klomipramin nebo amitriptylin), pethidin, třezalka a IMAO (jako je moklobemid a linezolid). Tyto léky zvyšují riziko vzniku nežádoucích účinků; vyskytnou-li se neobvyklé příznaky během užívání těchto léčiv společně s přípravkem ARICLAIM, vyhledejte lékaře.

Antikoagulační nebo protidestičkové přípravky podávané ústy: přípravky „ředící“ krev nebo zabraňující srážení krve. Tyto přípravky mohou zvýšit riziko krvácení.

Přípravek ARICLAIM s jídlem, pitím a alkoholem:

Přípravek ARICLAIM lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Je třeba dbát zvýšené opatrnosti, pijete-li alkohol během léčby přípravkem ARICLAIM.

Těhotenství a kojení:

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat .

- Informujte svého lékaře, pokudv průběhu léčby přípravkem ARICLAIM otěhotníte nebo těhotenství plánujete. Přípravek ARICLAIM byste měla užívat pouze tehdy, až s lékařem prodiskutujete možný přínos a všechna potenciální rizika pro nenarozené dítě.

Ubezpečte se, že Váš lékař a/nebo porodní asistentka vědí, že užíváte přípravek ARICLAIM. Užívání podobných léků (SSRI) v těhotenství může zvýšit riziko závažného stavu kojenců, tzv. perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN), který se projevuje zrychleným dýcháním a promodráním. Tyto příznaky se obvykle projeví během prvních 24 hodin po narození. Pokud se to přihodí Vašemu dítěti, měl(a) byste okamžitě kontaktovat svou porodní asistentku a/nebo lékaře.

Užíváte-li přípravek ARICLAIM ke konci svého těhotenství, mohou se u Vašeho dítěte po narození objevit určité příznaky. Ty se obvykle objeví při narození nebo během několika dní po narození. Tyto příznaky mohou zahrnovat ochablé svaly, třesavku, neklid, potíže s krmením, potíže s dýcháním a křeče. Má-li Vaše dítě při narození některý z těchto příznaků nebo máte-li

obavy o zdraví dítěte, kontaktujte svého lékaře nebo porodní asistentku, kteří Vám budou schopni poradit.

- Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Užívání přípravku ARICLAIM v průběhu kojení se nedoporučuje. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Přípravek ARICLAIM Vám může způsobit ospalost nebo závratě. Dokud si neověříte, jak na Vás ARICLAIM působí, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek ARICLAIM obsahuje sacharózu

Přípravek ARICLAIM obsahuje sacharózu. Jestliže víte, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se na svého lékaře, než začnete přípravek užívat.

3. Jak se přípravek ARICLAIM užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek ARICLAIM je určen k podání ústy. Tobolku polkněte celou a zapijte ji vodou.

Obvyklá dávka přípravku ARICLAIM je 60 mg jednou denně, avšak dávku, která je správná právě pro Vás, Vám předepíše lékař.

Pro pravidelné užívání přípravku ARICLAIM je jednodušší jej užívat každý den ve stejnou dobu.

Informujte se u svého lékaře na dobu, po kterou budete přípravek ARICLAIM užívat. Bez konzultace s lékařem léčbu přípravkem ARICLAIM nepřerušujte ani neměňte dávku. Řádné léčení Vaší poruchy je důležité, abyste se mohl(a) cítit lépe. Pokud není porucha léčena, nemusí odeznít a může se stát závažnější a hůře léčitelnou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ARICLAIM , než jste měl(a)

V případě , že užijete vyšší než Vám předepsanou dávku, kontaktujte ihned lékaře nebo lékárníka. Příznaky předávkování zahrnují ospalost, kóma, serotoninový syndrom (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost), záchvat křečí, zvracení a zrychlený tep.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ARICLAIM

Zapomenete-li užít dávku léku, vezměte si ji ihned, jakmile si vzpomenete. Pokud to ovšem bude v době, kdy máte již užít další dávku, vynechejte zapomenutou a vezměte pouze svou obvyklou jednotlivou dávku. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku. Neužívejte větší dávku přípravku ARICLAIM za jeden den, než jaká Vám je předepsána.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ARICLAIM Léčbu nepřerušujte bez konzultace s lékařem ani v případě, že se již cítíte lépe. Jestliže se lékař domnívá, že přípravek ARICLAIM již déle nepotřebujete, nejméně 2 týdny před úplným vysazením léčby Vám dávku začne snižovat.

Někteří pacienti užívající přípravek ARICLAIM měli při náhlém vysazení léku příznaky jako jsou:

- závratě, pocity brnění a mravenčení nebo pocity podobné elektrickému šoku (zvláště v hlavě), poruchy spánku (živé sny, noční můry, neschopnost spát), únava, ospalost, pocit neklidu nebo vzrušení, pocit úzkosti, pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení, třes, bolest hlavy, bolest svalů, pocit podráždění, průjem, nadměrné pocení nebo pocit točení hlavy.

Tyto příznaky nejsou obvykle příliš závažné a ustupují během několika dní, ale pokud se u Vás objeví příznaky, které Vás obtěžují, poraďte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tyto účinky jsou obvykle mírné až středně těžké a často po několika týdnech ustupují.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se projevit u více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy, ospalost
- pocit nevolnosti (pocit na zvracení/sucho v ústech)

Časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10 osob)

- ztráta chuti k jídlu
- potíže se spánkem, pocit neklidu, menší sexuální touha, úzkost, potíže s orgasmem nebo neschopnost jej dosáhnout, neobvyklé sny
- závratě, pocit netečnosti, třes, pocit necitlivosti, včetně necitlivosti, brnění nebo mravenčení na kůži
- rozmazané vidění
- šelest v uchu (vnímání zvuku v uchu bez vnějšího podnětu)
- pocit bušení srdce
- zvýšený krevní tlak, návaly horka
- častější zívání
- zácpa, průjem, bolest žaludku, nevolnost (zvracení), pálení žáhy nebo špatné trávení, plynatost, zvýšené pocení, vyrážka (svědivá)
- bolest svalů, svalová křeč
- bolesti při močení, časté močení
- problémy s dosažením erekce, změny ejakulace
- pády (obzvláště u starších osob), únava
- úbytek hmotnosti.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 ze 100 osob)

- zánět v krku působící chraptivý hlas
- sebevražedné myšlenky, problémy se spánkem, skřípaní zuby nebo svírání zubů, pocit dezorientace, nedostatek motivace
- náhlé mimovolné tiky nebo záškuby svalů, pocit neklidu nebo neschopnosti sedět nebo stát klidně na jednom místě, pocit nervozity, potíže se soustředit, změna chuti, potíže kontrolovat pohyby např. nedostatek koordinace nebo mimovolné pohyby svalů, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku
- rozšířené oční zorničky, problémy se zrakem
- pocit závratí nebo točení hlavy (vertigo), bolest ucha
- rychlý a/nebo nepravidelný tep
- mdloby, závratí, pocit závratí nebo mdloby při rychlém postavení se, pocit studených prstů na rukou nebo nohou
- stažení hrdla, krvácení z nosu
- zvracení krve nebo tmavá dehtovitá stolice, zánět žaludku a střeva, říhání, obtížné polykání
- zánět jater, který může způsobit bolest břicha a žluté zbarvení kůže, nebo očního bělma
- noční pocení, vyrážka, studený pot, citlivost na světlo, zvýšený sklon k tvorbě modřin
- napětí svalů, záškuby svalů

- potíže s močením nebo nemožnost močit, obtížné zahájení močení, potřeba močit v noci, potřeba močit větší množství moči než obvykle, snížení toku moči
- abnormální vaginální krvácení, abnormální menstruace včetně silné, bolestivé, nepravidelné nebo prodloužené menstruace, nezvykle slabá nebo vynechaná menstruace, bolest ve varlatech nebo šourku
- bolest na hrudi, , pocit chladu, žízeň, svalový třes, pocit horka, nezvyklý způsob chůze
- zvýšení hmotnosti
- přípravek ARICLAIM může způsobit účinky, kterých si nemusíte všimnout, jako je zvýšení hodnot jaterních enzymů, hladiny draslíku v krvi, hodnot enzymu nazývaného kreatinin-fosfokináza, cukru nebo cholesterolu.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 1000 osob)

- závažné alergické reakce způsobující potíže s dýcháním, nebo závratě s otokem jazyka nebo rtů, alergické reakce
- snížení aktivity štítné žlázy, která může způsobit únavu, nebo zvýšení hmotnosti
- dehydratace (ztráta a nedostatek vody v organismu), snížená hladina sodíku v krvi (převážně u starších pacientů. Příznaky mohou zahrnovat závrať, slabost, zmatenost, ospalost nebo velkou únavu nebo pocit nevolnosti, závažnějšími příznaky jsou mdloba, záchvaty křečí nebo pády), syndrom nedostatečné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
- sebevražedné chování, mánie (nadměrná aktivita, překotné myšlení a snížená potřeba spánku), agrese nebo hněv
- „serotoninový syndrom“ (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost), záchvaty křečí
- zvýšený nitrooční tlak (glaukom)
- záněty v ústech, jasně červená krev ve stolici, zápach z úst, zánět tlustého střeva (vedoucí k průjmu)
- selhávání jater, žluté zbarvení kůže nebo očního bělma (žloutenka)
- „Stevens-Johnsonův syndrom“ (tvorba cihlově červených skvrn s puchýřky na kůži, ústech, očích a genitáliích), závažná alergická reakce způsobující otok tváře nebo hrdla (angioedém)
- křeč žvýkacích svalů
- nezvyklý pach moči
- příznaky menopauzy (přechodu), abnormální tvorba mateřského mléka u mužů a žen.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10000 osob)

- zánět kožních krevních cév (kožní vaskulitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích příznaků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ARICLAIM uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak mátenalozit přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ARICLAIM obsahuje

Léčivou látkou je duloxetinum.

Jedna tobolka obsahuje duloxetinum 30 nebo 60 mg (ve formě hydrochloridu).

Další složky:

Obsah tobolky: hypromelóza, acetátosukcinát hypromelózy, sacharóza, zrněný cukr, mastek, oxid titaničitý (E171), triethyl-citrát (*Pro další informace týkající se sacharózy viz závěr bodu 2*).

Tělo tobolky: želatina, natrium-lauryl-sulfát, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172) (pouze 60 mg) a zelený inkoust (30 mg) nebo bílý inkoust (60 mg).

Zelený inkoust: syntetický černý oxid železitý (E172), syntetický žlutý oxid železitý (E172), propylenglykol, šelak.

Bílý inkoust: oxid titaničitý (E171), propylenglykol, šelak, povidon.

Jak přípravek ARICLAIM vypadá a co obsahuje toto balení

ARICLAIM je enterosolventní tvrdá tobolka (tvrdá tobolka rozpustná ve střevě k vnitřnímu užití).

Každá tobolka přípravku ARICLAIM obsahuje granulky léčivé látky s potahem na ochranu proti žaludeční kyselině.

Přípravek ARICLAIM je dostupný ve dvou silách: 30 a 60 mg.

30 mg tobolky jsou modro-bílé s potiskem '30 mg' a kódem '9543'.

60 mg tobolky jsou modro-zelené s potiskem '60 mg' a kódem '9542'

Přípravek ARICLAIM 30 mg je dodáván v baleních po 7, 28 a 98 tobolekách.

Přípravek ARICLAIM 60 mg je dodáván v baleních po 28 a 98 tobolekách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Držitel rozhodnutí o registraci: Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

Výrobce: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Dista S.A..
Tel: + 34 91 623 17 32

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvija
Tel: +371 67364000

Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos,
Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {datum}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA): <http://www.ema.europa.eu>