

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ARICLAIM 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 30 mg дулоксетин (duloxetine) (като хидрохлорид).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка капсула може да съдържа до 56 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда стомашно-устойчива капсула

Непрозрачно бяло тяло, върху което е напечатено '30 mg' и непрозрачно синьо капаче с напечатано '9543' върху него.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на диабетна периферна невропатна болка

ARICLAIM е показан при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Началната и препоръчаната поддържаща доза е 60 mg дневно с или без храна. В клинични проучвания с оглед на безопасност са оценявани дозировки над 60 mg еднократно дневно до максимална доза от 120 mg дневно в равномерно разпределени дози. Плазмената концентрация на дулоксетин показва голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). От това следва, че някои пациенти, които реагират недостатъчно на 60 mg, могат да имат полза от по-висока доза.

Отговорът към лечението трябва да бъде оценяван след 2 месеца. При пациенти с недостатъчно първоначално повлияване е малко вероятен допълнителен отговор след този период.

Терапевтичната полза трябва да се преоценява редовно (поне на всеки три месеца) (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна периферна невропатна болка не са изследвани. Липсват данни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст единствено въз основа на възрастта. Все пак, както при всяко лекарствено средство, е необходимо да се прояви внимание, когато се лекуват пациенти в напреднала възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане:

ARICLAIM не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция (креатининов клирънс 30 до 80 ml/минута). ARICLAIM не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/минута) (вж. точка 4.3).

Прекъсване на лечението

Трябва да се избягва рязкото прекъсване. При прекъсване на лечението с ARICLAIM дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко една до две седмици, за да се намали рискът от реакции на отнемане (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата или при прекъсване на лечението се появяват симптоми на непоносимост, трябва да се има предвид подновяване на назначената преди това доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-последователно.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Противопоказана е едновременната употреба на ARICLAIM с неселективни, необратими инхибитори на моно-амино оксидазата - MAO-инхибитори (вж. точка 4.5).

Чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

ARICLAIM не трябва да се прилага в комбинация с флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (напр., мощни инхибитори на CYP1A2), тъй като подобно комбиниране води до повишаване на плазмените концентрации на дулоксетин (вж. точка 4.5).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/минута) (вж. точка 4.4).

Започване на лечение със ARICLAIM е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония, тъй като може да изложи пациентите на потенциален риск от хипертонична криза (вж. точка 4.4 и точка 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

ARICLAIM трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания или с диагноза биполарно разстройство и/или припадъци.

Мидриаза

Съобщавана е мидриазата, свързана с дулоксетин, затова предписването на ARICLAIM на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с риск за развитие на остра закритоъгълна глаукома трябва да става с внимание.

Кръвно налягане и сърдечна честота

При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на артериалното налягане и клинично значима хипертония. Това може да се дължи на норадренергичният ефект на дулоксетин. Докладвани са случаи на хипертонична криза при лечение с дулоксетин, особено при пациенти със съществуваща вече хипертония. Затова при пациентите с установена хипертония и/или

друго сърдечно заболяване се препоръчва проследяване на кръвното налягане особено през първия месец на лечение. Дулоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти, чието състояние може да се компрометира от повишаване на сърдечната честота или от повишаване на кръвното налягане. Дулоксетин трябва да се прилага внимателно и с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболизъм. (вж. точка 4.5). При пациенти с постоянно повишение на кръвното налягане докато приемат дулоксетин, трябва да се обсъди понижението на дозата или постепенно прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти с неконтролирана хипертония не трябва да се започва лечение с дулоксетин (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Повишени плазмени концентрации на дулоксетин са наблюдавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане, подложени на хемодиализа (креатининов клирънс <30 ml/минута). За пациенти с тежко бъбречно увреждане, вижте точка 4.3. Вижте точка 4.2 за информацията по отношение на пациентите с лека до умерена бъбречна дисфункция.

Серотонинов синдром

Както при лечение с други серотонинергични лекарствени средства, така и при лечение с дулоксетин може да настъпи серотонинов синдром – едно възможно животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба на други серотонинергични лекарствени средства (включително SSRIs, SNRIs, трициклически антидепресанти или триптани), с лекарствени средства, които нарушават метаболизма на серотонина, като MAO-инхибитори, или с антипсихотични лекарствени средства или други допаминергични антагонисти, което може да повлияе на серотонинергичните невротрансмитерни системи (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптоми на серотониновия синдром може да са промени в психичния статус (напр., възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр., тахикардия, колебания на кръвното налягане, хипертермия), нервно-мускулни нарушения (напр., хиперрефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр., гадене, повръщане, диария).

Ако едновременно лечение с дулоксетин и други серотонинергични лекарствени средства, които могат да повлияят на серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи, е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите, особено при започване на лечението и повишаването на дозата.

Жълт кантарион

Нежеланите реакции може да са по-чести при едновременната употреба на ARICLAIM и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Депресия, суицидни мисли и поведение

Въпреки че ARICLAIM не е показан за лечение на депресия, неговото активно вещество (дулоксетин) присъства също в списъка като лекарствен продукт - антидепресант. Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Този риск персистира до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи по време на първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно до настъпване на такова подобрение. Всеобщ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване. Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е известно, че са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания на лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечението с дулоксетин или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да насърчават пациентите да съобщават за всички мрачни мисли или чувства или депресивни

симптоми по всяко време. Ако по време на лечението с ARICLAIM, пациентът стане тревожен или развие симптоми на депресия, трябва да се потърси специализирана медицинска консултация, тъй като депресията е сериозно медицински състояние. Ако се вземе решение за започване на фармакологично лечение с антидепресанти, се препоръчва постепенно преустановяване приема на ARICLAIM (вж. точка 4.2).

Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст

ARICLAIM не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Суицид-свързано поведение (опити за самоубийство и мисли за самоубийство) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако се основаваме на клиничната нужда и въпреки това се взема решение за лечение, то пациентът трябва внимателно да се наблюдава за поява на суицидни симптоми. Като допълнение липсват данни относно дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното, и поведенческо развитие.

Кръвоизливи

Докладвани са случаи на аномално кървене, като екхимози, пурпура и кървене от стомашно-чревния тракт при прием на селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs) и инхибитори на обратното поемане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Препоръчва се внимание при пациентите, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите (напр., НСПВС или ацетилсалицилова киселина - АСК) както и при пациенти с известна склонност към кървене.

Хипонатриемия

При прилагане на ARICLAIM е съобщавана хипонатриемия включително случаи със серумен натрий по-нисък от 110 mmol/l. Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС). Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скорошна анамнеза за или наличие на състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. Необходимо е внимание при пациентите с повишен риск за хипонатриемия; като такива в напреднала възраст, пациенти с цирроза или дехидратирани пациенти или пациенти, лекувани с диуретици.

Прекъсване на лечението

Симптомите на отнемане са чести при прекъсване на лечението, особено в случаите, когато прекъсването се извършва рязко (вж. точка 4.8). В клинични проучвания нежелани събития, наблюдавани при рязко прекъсване на лечението, са наблюдавани при около 45% от пациентите, лекувани с ARICLAIM, и при 23% от пациентите, приемали плацебо. Рискът от симптоми на отнемането, наблюдавани при SSRI's и SRNI's, може би зависи от множество фактори, включително продължителност и дозировка на лечението и темп на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции са посочени в точка 4.8. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, въпреки че при някои от пациентите те могат да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но са докладвани и редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. В повечето случаи тези симптоми са самолимитиращи се и обикновено преминават в рамките на 2 седмици, макар че при някои индивиди, те могат да са налице по-дълго (2-3 месеца и повече). По тази причина се уведомява, че дулоксетин трябва постепенно да се намалява, когато се преустановява лечението в течение на период не по-малко от 2 седмици съобразно нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на дулоксетин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощително безпокойство и нужда от често движение, съпроводена често от неспособност за седене и стоене на едно място. Това е по-вероятно да се прояви през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получат тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно .

Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение на диабетна невропатна болка, големи депресивни нарушения, генерализирано тревожно разстройство и стрес инконтиненция на урината). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

Хепатит/повишени чернодробни ензими

Съобщавани са случаи на чернодробно увреждане, включително тежко повишение на чернодробните ензими (>10 пъти над горната граница на нормата), хепатит и жълтеница при лечение с дулоксетин (вж. точка 4.8). Повечето от тях настъпват по време на първите месеци от лечението. Характерът на чернодробното увреждане е предимно хепатоцелуларен. Дулоксетин трябва да се използва с внимание при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързвани с увреждане на черния дроб.

Захароза

ARICLAIM твърди стомашно-устойчиви капсули съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми, като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори): Поради риск от серотонинов синдром, дулоксетин не трябва да се използва в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори) или в рамките на най-малко 14 дни от преустановяване на лечението с даден MAO-инхибитор. Въз основа на елиминационния полуживот на дулоксетин е необходимо да изминат най-малко 5 дни след спиране на ARICLAIM преди започване на лечение с MAO-инхибитор (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременната употреба на ARICLAIM със селективни обратими MAO-инхибитори, като моклобемид (вж. точка 4.4). Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с ARICLAIM (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP1A2: Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2, вероятно води до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), който е мощен инхибитор на CYP1A2, намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC_{0-6} 6 пъти. Следователно ARICLAIM не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС: С изключение на случаите, описани в тази точка, рискът от употребата на дулоксетин в комбинация с други повлияващи ЦНС лекарствени продукти систематично не е оценяван. Следователно се препоръчва повишено внимание при приема на ARICLAIM в комбинация с други, действащи върху централната нервна система, лекарствени продукти или субстанции, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (напр., бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

Серотонинергични лекарствени средства: В редки случаи е съобщавано за появата на серотонинов синдром при пациенти, които приемат SSRIs/SNRIs едновременно със серотонинергични лекарствени средства. Препоръчва се повишено внимание, ако ARICLAIM се използва едновременно със серотонинергични лекарствени средства като SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти като кломипрамин или амитриптилин, MAO-инхибитори, като моклобемид или линезолид, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или триптани, трамадол, петидин и триптофан (вж. точка 4.4).

Ефект на дулоксетин върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани чрез CYP1A2: Фармакокинетичните свойства на теофилин, който е субстрат на CYP1A2, не са се повлияли значително от едновременно приложение на дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6: Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза от 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, който е CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава стационарната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) със 71 %, но не повлиява фармакокинетичните свойства на неговия активен 5-хидроксил метаболит, поради което не се препоръчва корекция на дозата. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на ARICLAIM с лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно чрез CYP2D6 (риспердон, трициклични антидепресанти [ТЦАД] като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), особено, ако те имат тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропafenон и метропролол).

Перорални контрацептиви и други стероидни препарати: Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не причинява каталитично активиране на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания върху лекарствените взаимодействия не са провеждани.

Антикоагуланти и антиагреганти: Изисква се внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагуланти или антиагреганти, поради потенциално повишен риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това е съобщавано повишаване на стойностите на INR, когато на пациенти, лекувани с варфарин, се прилага едновременно дулоксетин. Все пак, едновременното прилагане на дулоксетин и варфарин на здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, при стационарно състояние не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходното ниво или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

Антиацидни лекарства и H₂ антагонисти: Съвместното приложение на дулоксетин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, или на дулоксетин с фамотидин няма значим ефект върху скоростта или степента на резорбция на дулоксетин след приложение на доза от 40 mg перорално.

Индуктори на CYP1A2: Анализи на популационни фармакокинетични проучвания показват, че пушачите имат почти 50% по-ниски плазмени концентрации на дулоксетин в сравнение с непушачите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Дулоксетин няма ефект върху фертилитета при мъже, а ефектите при жени очевидно са само в дози, които причиняват токсичност за майката.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на дулоксетин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималната клинична експозиция (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен.

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRIs по време на бременност, особено в напреднала бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новороденото (ППХН). Макар в никакви проучвания да не е изследвана връзката на ППХН с лечението със SNRI, този потенциален риск не може да бъде изключен при

дулоксетин, вземайки под внимание свързания механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонин).

Както с другите серотонергични лекарствени продукти могат да настъпят симптоми на отнемане у новороденото след прием на дулоксетин от майката в периода близо до термина. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, може да включват хипотония, тремор, нервност, затруднения в храненето, респираторен дистрес и гърчове. Повечето случаи са наблюдавани или при раждането, или в течение на няколко дни след раждането.

ARICLAIM трябва да се използва при бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да се съветват да уведомяват своите лекари, ако са бременни или, ако имат намерение да забременеят по време на лечението.

Кърмене

Дулоксетин се отделя в много малка степен в човешката кърма, на базата на изследване на 6 пациентки с лактация, които не са кърмили своите деца. Приблизителната детска дневна доза на база на mg/kg е приблизително 0,14% от дозата на майката (вж. точка 5.2). Тъй като безопасността на дулоксетин при бебета не е установена, употребата на ARICLAIM по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. ARICLAIM може да бъде свързан със седация и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седация или замаяност, те трябва да избягват потенциално рисковани работи като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с ARICLAIM, са: гадене; главоболие, сухота в устата, сомнолентност и замаяване. Повечето от честите нежелани лекарствени реакции, обаче, са леки до умерени, обикновено започват в началото на лечението и повечето имат тенденция да отзвучават при продължаване на лечението.

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Таблица 1 показва нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при спонтанни съобщения и при плацебо контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Инфекции и инфестации</i>				
		Ларингит		
<i>Нарушения на имунната система</i>				
			Анафилактич на реакция Нарушения, свързани със свръхчувствит елност	
<i>Нарушения на ендокринната система</i>				
			Хипотиреоиди зъм	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
	Намален апетит	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти- диабетици)	Дехидратация Хипонатрием ия СНАДС ⁶	
<i>Психични нарушения</i>				
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Ярки сънища	Суицидна идеация ^{5,7} Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Суицидно поведение ^{5,7} Мания Халюцинации Враждебност и гняв ⁴	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Главоболие Сомнолентно ст	Замаяност Летаргия Тремор Парестезия	Миоклония Акатизия ⁷ Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните крака Лошо качество на съня	Серотонинов синдром ⁶ Конвулсии ¹ Психомоторн о безпокойство ⁶ Екстрапирами дни симптоми ⁶	
<i>Нарушения на очите</i>				
	Замъглено виждане	Мидриаза Нарушение на зрението	Глаукома	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
	Шум в ушите ¹	Вертиго Болка в ухото		
<i>Сърдечни нарушения</i>				
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене		
Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Съдови нарушения</i>				

	Повишено кръвно налягане ³ Зачервяване	Синкоп ² Хипертония ^{3,7} Ортостатична хипотония ² Периферна студенина	Хипертонична криза ^{3,6}	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене Сухота в устата	Констипация Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Метеоризъм	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁷ Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия	Стоматит Хематохезия Лош дъх от устата Микроскопск и колит ⁹	
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>				
		Хепатит ³ Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчнос т ⁶ Жълтеница ⁶	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
	Засилено потене Обрив	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствително ст Засилена тенденция за поява на хематоми	Синдром на Stevens- Johnson ⁶ Ангионевроти чен оток ⁶	Кожен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
	Мускулно- скелетна болка Мускулен спазъм	Мускулно напрежение Потрепване на мускули	Тризмус	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
	Дизурия Често уриниране	Задържане на урина Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза	Променен мирис на урината	
Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				
	Еректилна дисфункция Нарушение на еякулацията Забавена еякулация	Гинекологично кървене Менструални нарушения Сексуална дисфункция Болка в тестисите	Менопаузални симптоми Галакторея Хиперпролактинемия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Припадъци ⁸ Умора Коремна болка	Болка в гърдите ⁷ Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката		
Изследвания				
	Понижение на теглото	Покачване на теглото Повишение на креатин Фосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта	Увеличаване на холестерола в кръвта	

¹ Случаи на конвулсии и случаи на шум в ушите са съобщавани също след прекъсване на лечението.

² Случаи на ортостатична хипотензия и синкоп са докладвани особено при започване на лечението.

³ Вижте точка 4.4.

⁴ Случаи на враждебност и гняв са съобщавани особено в началото или след прекъсване на лечението.

⁵ Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са съобщавани при лечение с дулоксетин или скоро след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

⁶ Оценена честота на нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не са наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания.

⁷ Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.

⁸ Припадъците са по-чести при пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години).

⁹ Оценената честота се базира на данни от всички клинични проучвания.

6. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Спирането на дулоксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често докладваните реакции са замаяване, сензорни нарушения (включително парестезия или усещания, подобни на преминаване на електрически ток, особено в областта на главата), нарушения на съня (включително инсомния и интензивни сънища), умора, сомнолентност, възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, миалгия, раздразнителност, диария, хиперхидроза и вертиго.

В повечето случаи за SSRIs и SNRIs тези събития са леки до умерени и самоограничаващи се, все пак при някои пациенти те могат да са тежки и/или продължителни. По тази причина се препоръчва, когато лечение с дулоксетин повече не е необходимо, трябва да се осъществи постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

През 12-седмичната остра фаза на три клинични проучвания с дулоксетин при пациенти с диабетна невропатна болка е наблюдавано малко, но статистически значимо повишение на кръвната глюкоза на гладно при пациентите, лекувани с дулоксетин. HbA1c е стабилен и при пациентите, лекувани с дулоксетин, и при пациентите, лекувани с плацебо. През фазата на удължаване на тези проучвания, продължила до 52 седмици, е налично повишение на HbA1c и в групата на дулоксетин, и в групата на рутинна терапия, но средното повишение е 0,3% по-голямо в групата на лечение с дулоксетин. Налично е също леко повишение на кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите, лекувани с дулоксетин, докато тези лабораторни изследвания показват леко намаление при групата на рутинна терапия.

QT интервалът, коригиран спрямо сърдечната честота, при пациентите, лекувани с дулоксетин не се различава от този, наблюдаван при плацебо-третираните пациенти. Не са наблюдавани клинично значими различия при измерванията на QT, PR, QRS или QTcB между лекуваните с дулоксетин пациенти и пациентите, третирани с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит с предозирането на дулоксетин при хора. Съобщени са случаи на предозиране при самостоятелно приложение или в комбинация с други лекарствени продукти с дулоксетин в дози от 5 400 mg. Има няколко фатални случаи, главно при смесени предозирания, но също и при самостоятелно приложение на дулоксетин в дози около 1 000 mg. Признаците и симптомите на предозиране (дулоксетин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти) включват сомнолентност, кома, серотонинов синдром, припадъци, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но ако настъпи серотонинов синдром, може да се обмисли специфично лечение (като например с ципрохептадин и/или контрол на температурата). Необходимо е осигуряване на свободно проходими дихателни пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечната дейност и жизнените показатели, заедно с прилагането на подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да е показана, ако се приложи скоро след приема или при симптоматични пациенти. Активният въглен може да е полезен за ограничаване на абсорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение, поради което форсираната диуреза, хемоперфузията и обменната перфузия не се очаква да бъдат полезни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти. АТС код: N06AX21.

Механизъм на действие

Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонина (5-HT) и норадреналина (NA). Той инхибира слабо обратното захващане на допамина без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергичните, холинергичните и адренергичните рецептори. Дулоксетин доза-зависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонин и норадреналин в различни мозъчни зони при животни.

Фармакодинамични ефекти

Дулоксетин нормализира прага на болка при няколко предклинични модела на невропатна и възпалителна болка и намалява реакцията към болка при модел на постоянна болка. Счита се, че потискащото болката действие на дулоксетин е резултат на потенциране на низходящите инхибиторни пътища на болката в централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефективността на дулоксетин като лечение за диабетна невропатна болка е установена в 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с фиксирана доза при възрастни (22 до 88 годишна възраст) с диабетна невропатна болка с давност от поне 6 месеца. Пациентите, отговарящи на диагностичните критерии за голямо депресивно нарушение, са изключени от тези проучвания. Измерителят на първичен резултат е била седмичната средна стойност на 24-часовото средно ниво на болка, което е нанасяно ежедневно в дневник от пациентите по 11-точковата скала на Likert.

В двете проучвания дулоксетин 60 mg еднократно дневно и 60 mg два пъти дневно сигнификантно редуцира болката в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е очевиден в първата седмица от лечението. Разликата в средното подобрение между двете активно лекувани групи не е била сигнификантна. Поне 30% съобщавана редукция на болката е протоколирана при приблизително 65% от пациентите, лекувани с дулоксетин, срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% редукция на болката съответно са 50% и 26%. Честотите на клиничен отговор (50% или по-голямо подобрение на болката) са анализирани съгласно това дали пациентите изпитват сомнолентност по време на лечението или не. За пациентите, които не изпитват сомнолентност, клиничен отговор е наблюдаван при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин, и при 27% от пациентите на плацебо. Честотите на клиничен отговор при пациентите, изпитващи сомнолентност са били 60% за дулоксетин и 30% за плацебо. Пациентите, които не показват 30% редукция на болката в рамките на 60-дневно лечение, е малко вероятно да достигнат това ниво по време на по-нататъшно лечение.

При отворено дългосрочно неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, павлияни от 8-седмично остро лечение с ARICLAIM 60 mg еднократно дневно, се запазва за още 6 месеца, както е оценено с промяната по скалата за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory (BPI)) на 24-часовия среден брой точки за болка.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с ARICLAIM при всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на диабетна невропатна болка. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като единичен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативните ензими (CYP1A2 и полиморфен CYP2D6), последвано от конюгиране.

Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма вариабилност между отделните индивиди (обикновено 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, тютюнопушенето и състоянието на метаболизиращата система на CYP2D6.

Абсорбция: Дулоксетин се абсорбира добре след перорално приложение, като C_{max} се постига 6 часа след приема. Абсолютната перорална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на пикова плазмена концентрация от 6 на 10 часа и оскъдно намалява степента на абсорбция (около 11%). Тези промени нямат клинично значение.

Разпределение: Дулоксетин се свързва около 96% с човешките плазмени протеини. Дулоксетин се свързва както с албумина, така и с алфа-1 киселинния гликопротеин. Свързването с протеините не се повлиява от наличието на бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация: Дулоксетин се метаболизира в значителна степен и неговите метаболити се отделят основно с урината. И CYP2D6, и CYP1A2 катализират образуването на двата основни метаболита глюкоронов конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6-метокси дулоксетин. Въз основа на *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин се считат за фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, лоши метаболизатори по отношение на CYP2D6, не е била специално проучвана. Ограничени данни предполагат, че плазмените нива на дулоксетин при тези пациенти са по-високи.

Елиминация: Елиминационният полуживот на дулоксетин, варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозно приложение плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 л/час до 46 л/час (средно 36 л/час). След перорален прием апарентният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 л/час (средно 101 л/час).

Специални популации

Пол: Фармакокинетични различия са установени между мъже и жени (апарентният плазмен клирънс е около 50% по-нисък при жени). Базирайки се на препокриването в диапазона на клирънса, фармакокинетичните различия въз основа на пола, не оправдават препоръка за употреба на по-ниска доза при пациенти – жени.

Възраст: Определени са фармакокинетични различия между по-млади жени и такива в напреднала възраст (≥ 65 години) (AUC нараства с около 25%, а елиминационният полуживот е по-дълъг с около 25% при индивидите в напреднала възраст), въпреки че степента на тези промени не е значителна, за да оправдае промени на дозата. Като обща препоръка е необходимо повишено внимание, когато се лекуват лица в старческа възраст (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане: Пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на диализа, имат 2-пъти по-високи стойности на C_{max} и AUC на дулоксетин в сравнение със здрави индивиди. Съществуват ограничени фармакокинетични данни за дулоксетин при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Умерено чернодробно заболяване (Child Pugh Class B) променя фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави индивиди, апарентният плазмен клирънс на дулоксетин е със 79% по-нисък, апарентният краен елиминационен полуживот е 2,3 пъти по-дълъг, а AUC е 3,7 пъти по-висока при пациентите с умерено чернодробно заболяване. Фармакокинетиката на дулоксетин и неговите метаболити не е проучвана при пациенти с лека или тежка чернодробна недостатъчност.

Кърмещи жени: Разпределението на дулоксетин е проучено при 6 кърмещи жени, които са били най-малко 12-седмици след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата и стационарните концентрации в кърмата са около $\frac{1}{4}$ от тези в плазмата. Количеството на дулоксетин в кърмата е около 7 μg /дневно при приложение на доза от 40 mg два пъти дневно. Лактацията не въздейства върху фармакокинетиката на дулоксетин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен при стандартен набор от тестове и не е канцерогенен при плъхове. Наблюдавани са мултинуклеарни клетки в черния дроб при липсата на други хистопатологични промени в проучвания върху канцерогенността при плъхове. Механизмът, лежащ в основата на този процес, и клиничната значимост не са известни. При женски мишки, приемащи дулоксетин в продължение на 2 години, е наблюдавана повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми само при високи дози (144 mg/kg/дневно), но те са

преценени като вторични в резултат на индукция на чернодробните микрозомни ензими. Практическото значение за хората на тези данни при мишки не е известно. При женски плъхове, примаци дулоксетин (45 mg/kg/дневно) преди и по време на оплождането и през ранната бременност, е наблюдавано понижаване на приема на храна и на телесното тегло на майката, нарушение на половото влечение, понижаване на показателите на живородените и преживяемостта на потомството, и изоставане в развитието на потомството при нива на системна експозиция, оценени като най-високи от максималната клинична експозиция (AUC). При ембриотоксично проучване при зайци е наблюдавана по-висока честота на сърдечно-съдовите и скелетни малформации при нива на системна експозиция под максималната клинична експозиция (AUC). Не са наблюдавани малформации при други проучвания с по-високи дози на различна сол на дулоксетин. При проучвания върху пренатална/постнатална токсичност при плъхове дулоксетин води до нежелани ефекти в поведението на потомството при експозиции под максималната клинична експозиция (AUC).

Проучвания при млади плъхове показват преходни ефекти върху невроповеденческите реакции, както и значително намаляване на телесното тегло и консумирането на храна; индукция на чернодробните ензими; и хепатоцелуларна вакуолизация при 45 mg/kg дневно. Общият профил на токсичност на дулоксетин при млади плъхове е подобен на този при възрастни плъхове. Нивото на липса на нежелани ефекти е определено, че е 20 mg/kg/дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Хипромелоза
Хипромелоза ацетат сукцинат
Захароза
Захарни сфери
Талк
Титанов диоксид (E171)
Триетил цитрат

Обвивка на капсулата:

30 mg:
Желатин
Натриев лаурил сулфат
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Годно за консумиране зелено мастило

Годно за консумиране зелено мастило съдържа:

Черен железен оксид-синтетичен (E172)
Жълт железен оксид-синтетичен (E172)
Пропилен гликол
Шеллак

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) и полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) блистер, затворен с алуминиево фолио.

ARICLAIM 30 mg е достъпен в опаковки от 7, 28 и 98 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 11 август 2004

Дата на последно подновяване: 24 юни 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ARICLAIM 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (duloxetine) (като хидрохлорид).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка капсула може да съдържа до 111 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда стомашно-устойчива капсула

Непрозрачно зелено тяло, върху което е напечатено '60 mg' и непрозрачно синьо капаче с напечатано '9542' върху него.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на диабетна периферна невропатна болка

ARICLAIM е показан при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Началната и препоръчаната поддържаща доза е 60 mg дневно със или без храна. В клинични проучвания с оглед на безопасност са оценявани дозировки над 60 mg еднократно дневно до максимална доза от 120 mg дневно в равномерно разпределени дози. Плазмената концентрация на дулоксетин показва голяма интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2). От това следва, че някои пациенти, които реагират недостатъчно на 60 mg, могат да имат полза от по-висока доза.

Отговорът към лечението трябва да бъде оценяван след 2 месеца. При пациенти с недостатъчно първоначално повлияване е малко вероятен допълнителен отговор след този период.

Терапевтичната полза трябва да се преоценява редовно (поне на всеки три месеца) (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на диабетна периферна невропатна болка не са изследвани. Липсват данни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Диабетна периферна невропатна болка: не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст единствено въз основа на възрастта. Все пак, както при всяко лекарствено

средство, е необходимо внимание при лечението на пациенти в напреднала възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

ARICLAIM не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Бъбречно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30 до 80 ml/min). ARICLAIM не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/минута; вж. точка 4.3).

Прекъсване на лечението:

Трябва да се избягва рязкото прекъсване. При прекъсване на лечение с ARICLAIM дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата или при прекъсване на лечението се появяват симптоми на непоносимост трябва да се има предвид подновяване на назначената преди това доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-последователно

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някоя от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

ARICLAIM не трябва да се прилага в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моно-амино оксидазата - MAO-инхибитори (вж. точка 4.5).

Чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

ARICLAIM не трябва да се прилага в комбинация с флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин (напр., мощни инхибитори на CYP1A2), тъй като подобно комбиниране води до повишаване на плазмените концентрации на дулоксетин (вж. точка 4.5).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/минута) (вж. точка 4.4).

Започване на лечение с ARICLAIM е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония, тъй като може да изложи пациентите на потенциален риск от хипертонична криза (вж. точка 4.4 и точка 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

ARICLAIM трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания или с диагноза биполарно разстройство и/или припадъци.

Мидриаза

Съобщавана е мидриаза, свързана с дулоксетин, затова предписването на ARICLAIM на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с повишен риск от остра закритоъгълна глаукома трябва да става с внимание.

Кръвно налягане и сърдечна честота

При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на артериалното налягане и клинично значима хипертония. Това може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин.

Докладвани са случаи на хипертонични кризи, особено при пациенти със съществуваща вече хипертония. Затова при пациентите с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване, се препоръчва проследяване на кръвното налягане, по време на първия месец лечение.

Дулоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти, чието състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота или от повишаване на кръвното налягане. Дулоксетин трябва да се прилага внимателно и с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболизъм. (вж. точка 4.5). При пациенти с персистиращо повишение на кръвното налягане по време на приемане на дулоксетин трябва да се обсъди понижаване на дозата или постепенно прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти с неконтролирана хипертония не трябва да се започва лечение с дулоксетин (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Повишени плазмени концентрации на дулоксетин са наблюдавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане, подложени на хемодиализа (креатининов клирънс <30 ml/минута). За пациентите с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За информация по отношение на пациентите с лека до умерена бъбречна дисфункция вижте точка 4.2.

Серотонинов синдром

Както при лечение с други серотонинергични лекарствени средства, така и при лечение с дулоксетин може да настъпи серотонинов синдром – едно възможно животозастрашаващо състояние, особено при едновременна употреба на други серотонинергични лекарствени средства (включително SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти или триптани), с лекарствени средства, които нарушават метаболизма на серотонина, като MAO-инхибитори, или с антипсихотични лекарствени средства или други допаминови антагонисти, което може да повлияе на серотонинергичните невротрансмитерни системи (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптоми на серотониновия синдром може да са промени в психичния статус (напр., възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр., тахикардия, колебания на кръвното налягане, хипертермия), нервно-мускулни нарушения (напр., хиперрефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр., гадене, повръщане, диария).

Ако едновременно лечение с дулоксетин и други серотонинергични лекарствени средства, които могат да повлияят на серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи, е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите, особено при започване на лечението и повишаването на дозата.

Жълт кантарион

Нежеланите лекарствени реакции може да са по-чести при едновременната употреба на ARICLAIM и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Депресия, суицидни мисли и поведение

Въпреки че ARICLAIM не е показан за лечение на депресия, неговото активно вещество (дулоксетин) присъства също в списъка като лекарствен продукт – антидепресант. Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицид-свързани събития). Този риск персистира до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи по време на първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно до настъпване на такова подобрение. Всеобщ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване. Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е известно, че са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания на лекарствени продукти - антидепресанти при психични нарушения показва

повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечението с дулоксетин или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да насърчават пациентите да съобщават за всички мрачни мисли или чувства или депресивни симптоми по всяко време. Ако по време на лечението с ARICLAIM, пациентът стане тревожен или развие симптоми на депресия, трябва да се потърси специализирана медицинска консултация, тъй като депресията е сериозно медицински състояние. Ако се вземе решение за започване на фармакологично лечение с антидепресанти, се препоръчва постепенно преустановяване приема на ARICLAIM (вж. точка 4.2).

Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст

ARICLAIM не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18 годишна възраст. Суицид-свързано поведение (опити за самоубийство и мисли за самоубийство) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако се основаваме на клиничната нужда и въпреки това се взема решение за лечение, то пациентът трябва внимателно да се наблюдава за поява на суицидни симптоми. Като допълнение липсват данни относно дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното, и поведенческо развитие.

Кръвоизливи

Докладвани са случаи на анормално кървене, като екхимози, пурпура и кървене от стомашно-чревния тракт при прием на инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs) и инхибитори на обратното поемане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Препоръчва се внимание при пациентите приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите (напр., НСПВС или ацетилсалицилова киселина – АСК), както и при пациенти с известна тенденция към кървене.

Хипонатриемия

При прилагане на ARICLAIM е съобщавана хипонатриемия включително случаи със серумен натрий по-нисък от 110 mmol/l. Хипонатриемията може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС). Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скорошна анамнеза за или наличие на състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. Необходимо е внимание при пациентите с повишен риск за хипонатриемия; като такива в старческа възраст, пациенти с цироза или дехидратирани пациенти или пациенти, лекувани с диуретици.

Прекъсване на лечението

Симптомите на отнемане са чести при прекъсване на лечението, особено в случаите, когато прекъсването се извършва рязко (вж. точка 4.8). В клинично проучване нежелани събития наблюдавани при рязко прекъсване на лечението са докладвани при около 45% от пациентите лекувани с ARICLAIM и при 23% от пациентите приемали плацебо. Рискът от симптоми на отнемането, наблюдавани при SSRI's и SRNI's може би зависи от множество фактори, включително продължителност и дозировка на лечението и степен на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции са посочени в точка 4.8. Обикновено, симптомите са леки до умерени, въпреки, че при някои от пациентите те може да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяване на лечението, но са докладвани и редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. Като цяло, тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено преминават в рамките на 2 седмици, но при някои индивиди, те може да са налице по-дълго (2-3 месеца и повече). Ето защо, се препоръчва постепенно намаляване на дозата на дулоксетин при преустановяване на лечението в рамките на не по-малко от 2 седмици, в зависимост от потребностите на пациента (вж. точка 4.2).

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на дулоксетин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощително безпокойство и нужда от често движение, съпроводена често от неспособност за седене и стоене на едно място. Това е по-вероятно да се прояви през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получат тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Лекарствени продукти съдържащи дулоксетин

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение на диабетна невропатна болка, големи депресивни нарушения, генерализирано тревожно разстройство и уринна стрес инконтиненция). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

Хепатит/повишени чернодробни ензими

Съобщавани са случаи на чернодробно увреждане, включително тежко повишение на чернодробните ензими (>10 пъти горната граница на нормата), хепатит и жълтеница, с дулоксетин (вж. точка 4.8). Повечето от тях настъпват по време на първите месеци лечение. Характерът на чернодробното увреждане е предимно хепатоцелуларен. Дулоксетин трябва да се използва с внимание при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързани с увреждане на черния дроб.

Захароза

ARICLAIM твърди стомашно-устойчиви капсули съдържат захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми, като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори): Поради риска от серотонинов синдром, дулоксетин не трябва да се прилага в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори), или в рамките на най-малко 14 дни от преустановяване на лечението с даден MAO-инхибитор. Въз основа на елиминационният полуживот на дулоксетин, е необходимо да изминат най-малко 5 дни след спиране на ARICLAIM преди започване на употребата на определен MAO-инхибитор (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременната употреба на ARICLAIM със селективни обратими MAO-инхибитори, като моклобемид (вж. точка 4.4). Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с ARICLAIM (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP1A2: Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP1A2, обикновено води до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), който е мощен инхибитор на CYP1A2, намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC_{0-6} 6 пъти. Ето защо, ARICLAIM не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС: с изключение на случаите, описани в тази точка, рискът от употребата на дулоксетин в комбинация с други повлияващи ЦНС лекарствени продукти систематично не е оценяван. Следователно се препоръчва повишено внимание при приема на ARICLAIM в комбинация с други, действащи върху централната нервна система, лекарствени продукти или субстанции, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (напр., бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенобарбитал, седативни антихистамини).

Серотонинергични лекарствени средства: В редки случаи е съобщавано за появата на серотонинов синдром при пациенти, които приемат SSRIs/SNRIs едновременно със серотонинергични лекарствени средства. Препоръчва се повишено внимание, ако ARICLAIM се използва едновременно със серотонинергични лекарствени средства като SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти като кломипрамин или амитриптилин, MAO-инхибитори, като моклобемид или линезолид, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или триптани, трамадол, петидин и триптофан (вж. точка 4.4).

Ефекти на дулоксетин върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани чрез CYP1A2: В клинично проучване, фармакокинетичните свойства на теофилин, който е субстрат на CYP1A2 не са се повлияли значително от едновременното приложение на дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

Лекарствени продукти метаболизирани от CYP2D6: Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза от 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, който е CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава стационарната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) със 71%, без да повлиява фармакокинетичните свойства на неговия активен 5-хидроксил метаболит, поради което не се препоръчва промяна на дозата. Препоръчва се внимание при едновременната употреба на ARICLAIM с лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно чрез CYP2D6 (рисперидон, трициклични антидепресанти [ТЦАД] като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин), в случай, че имат тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропафенон и метопролол).

Перорални контрацептиви и други стероидни препарати: Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не води до каталитично активиране на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания върху лекарствените взаимодействия не са провеждани.

Антикоагуланти и антиагреганти: Изисква се повишено внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагуланти или антиагреганти поради потенциално повишен риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това е съобщавано повишаване на стойностите на INR когато на пациенти, лекувани с варфарин, се прилага едновременно дулоксетин. Все пак, едновременното прилагане на дулоксетин и варфарин на здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, при стационарно състояние не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходното ниво или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

Антиацидни лекарства и H₂ антагонисти: Съвместното приложение на дулоксетин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, или на дулоксетин с фамотидин, няма значим ефект върху скоростта или степента на резорбция на дулоксетин след приложение на доза от 40 mg перорално.

Индуктори на CYP1A2: Анализи на популационни фармакокинетични проучвания показват, че пушачите имат почти 50% по-ниски плазмени концентрации на дулоксетин, в сравнение с непушачите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Дулоксетин няма ефект върху фертилитета при мъже, а ефектите при жени очевидно са само в дози, които причиняват токсичност за майката.

Бременност

Няма достатъчни данни относно употребата на дулоксетин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималните в клиничната практика (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен.

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRIs по време на бременност, особено в напреднала бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новороденото (ППХН). Макар в никакви проучвания да не е изследвана връзката на ППХН с лечението със SNRI, този потенциален риск не може да бъде изключен при дулоксетин, вземайки под внимание свързания механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонин).

Както с другите серотонергични лекарствени продукти може да настъпят симптоми на отнемане у новороденото след прием на дулоксетин от майката в периода близко до термина. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, може да включват хипотония, тремор, нервност, затруднения в храненето, респираторен дистрес и гърчове. Повечето случаи са наблюдавани или при раждането, или в течение на няколко дни след раждането.

ARICLAIM трябва да се използва при бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да се съветват да уведомяват своите лекари, ако са бременни или, ако имат намерение да забременеят по време на лечението.

Кърмене

Дулоксетин се отделя в много малка степен в кърмата на базата на изследване на 6 пациентки с лактация, които не са кърмили своите деца. Приблизителната детска дневна доза на база mg/kg е приблизително 0,14% от дозата на майката (вж. точка 5.2). Тъй като безопасността на дулоксетин при бебета не е установена, употребата на ARICLAIM по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. ARICLAIM може да бъде свързан със седация и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седация или замаяност, те трябва да избягват потенциално рисковани работи като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с ARICLAIM, са: гадене; главоболие, сухота в устата, сомнолентност и замаяване. Повечето от честите нежелани лекарствени реакции, обаче, са леки до умерени, обикновено започват в началото на лечението и повечето имат тенденция да отзвучават при продължаване на лечението.

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Таблица 1 показва нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при спонтанни съобщения и при плацебо контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честота нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Инфекции и инфестации</i>				
		Ларингит		
<i>Нарушения на имунната система</i>				
			Анафилактич на реакция Нарушения, свързани със свръхчувствит елност	
<i>Нарушения на ендокринната система</i>				
			Хипотиреоиди зъм	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>				
	Намален апетит	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти- диабетици)	Дехидратация Хипонатрием ия СНАДС ⁶	
<i>Психични нарушения</i>				
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Абнормен оргазъм Ярки сънища	Суицидна идеация ^{5,7} Нарушение на съня Бруксизъм Дезориентация Апатия	Суицидно поведение ^{5,7} Мания Халюцинации Враждебност и гняв ⁴	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
Главоболие Сомнолентно ст	Замаяност Летаргия Тремор Парестезия	Миоклония Акатизия ⁷ Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Дискинезия Синдром на неспокойните крака Лошо качество на съня	Серотонинов синдром ⁶ Конвулсии ¹ Психомоторн о безпокойство ⁶ Екстрапирами дни симптоми ⁶	
<i>Нарушения на очите</i>				
	Замъглено виждане	Мидриаза Нарушение на зрението	Глаукома	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
	Шум в ушите ¹	Вертиго Болка в ухото		
<i>Сърдечни нарушения</i>				
	Палпитации	Тахикардия Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене		
Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<i>Съдови нарушения</i>				

	Повишено кръвно налягане ³ Зачервяване	Синкоп ² Хипертония ^{3,7} Ортостатична хипотония ² Периферна студенина	Хипертонична криза ^{3,6}	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
Гадене Сухота в устата	Констипация Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия Метеоризъм	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁷ Гастроентерит Оригване Гастрит Дисфагия	Стоматит Хематохезия Лош дъх от устата Микроскопск и колит ⁹	
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>				
		Хепатит ³ Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчнос т ⁶ Жълтеница ⁶	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
	Засилено потене Обрив	Нощно изпотяване Уртикария Контактен дерматит Студена пот Реакции на фоточувствително ст Засилена тенденция за поява на хематоми	Синдром на Stevens- Johnson ⁶ Ангионевроти чен оток ⁶	Кожен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
	Мускулно- скелетна болка Мускулен спазъм	Мускулно напрежение Потрепване на мускули	Тризмус	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
	Дизурия Често уриниране	Задържане на урина Затруднено уриниране Никтурия Полиурия Намалена диуреза	Променен мирис на урината	
Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки

<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
	Еректилна дисфункция Нарушение на еякулацията Забавена еякулация	Гинекологично кървене Менструални нарушения Сексуална дисфункция Болка в тестисите	Менопаузални симптоми Галакторея Хиперпролактинемия	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
	Припадъци ⁸ Умора Коремна болка	Болка в гърдите ⁷ Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Втрисане Неразположение Чувство за топлина Нарушения в походката		
<i>Изследвания</i>				
	Понижение на теглото	Покачване на теглото Повишение на креатин фосфокиназата в кръвта Повишение на калия в кръвта	Увеличаване на холестерола в кръвта	

¹ Случаи на конвулсии и случаи на шум в ушите са съобщавани също след прекъсване на лечението.

² Случаи на ортостатична хипотензия и синкоп са докладвани особено при започване на лечението.

³ Вижте точка 4.4.

⁴ Случаи на враждебност и гняв са съобщавани особено в началото или след прекъсване на лечението.

⁵ Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са съобщавани при лечение с дулоксетин или скоро след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4)

⁶ Оценена честота на нежелани реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не са наблюдавани в плацебо контролирани клинични проучвания.

⁷ Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.

⁸ Припадъците са по-чести при пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години).

⁹ Оценената честота се базира на данни от всички клинични проучвания.

6. *Описание на избрани нежелани лекарствени реакции*

Спирането на дулоксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Най-често докладваните реакции са замайване, сензорни нарушения (включително парестезия или усещания, подобни на преминаване на електрически ток, особено в областта на главата), нарушения на съня (включително инсомния и интензивни сънища), умора, сомнолентност, възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, мигалгия, раздразнителност, диария, хиперхидроза и вертиго.

В повечето случаи за SSRIs и SNRIs тези събития са леки до умерени и самоограничаващи се, все пак при някои пациенти те могат да са тежки и/или продължителни. По тази причина се препоръчва, когато лечение с дулоксетин повече не е необходимо, да се осъществи постепенно спиране чрез намаляване на дозата (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

През 12-седмичната остра фаза на три клинични проучвания с дулоксетин при пациенти с диабетна невропатна болка е наблюдавано малко, но статистически значимо повишение на кръвната глюкоза на гладно при пациентите, лекувани с дулоксетин. HbA1c е стабилен и при пациентите, лекувани с дулоксетин, и при пациентите, лекувани с плацебо. През фазата на удължаване на тези проучвания, продължила до 52 седмици, е налично повишение на HbA1c и в групата на дулоксетин, и в групата на рутинна терапия, но средното повишение е с 0,3% по-голямо в групата на лечение с дулоксетин. Налично е също леко повишение на кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите, лекувани с дулоксетин, докато тези лабораторни изследвания показват леко намаление при групата на рутинна терапия.

QT интервалът, коригиран спрямо сърдечната честота, при пациентите, лекувани с дулоксетин не се различава от този, наблюдаван при плацебо-третираните пациенти. Не са наблюдавани клинично значими различия при измерванията на QT, PR, QRS или QTcB между лекуваните с дулоксетин пациенти и пациентите, третирани с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит с предозирането на дулоксетин при хора. Съобщени са случаи на предозиране при самостоятелно приложение или в комбинация с други лекарствени продукти с дулоксетин в дози от 5 400 mg. Има няколко фатални случаи, главно при комбинирано предозиране, но също и при самостоятелно приложение на дулоксетин в дози около 1 000 mg. Признаците и симптомите на предозиране (дулоксетин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти) включват сомнолентност, кома, серотонинов синдром, припадъци, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но при появата на серотонинов синдром, може да се обмисли специфично лечение (като например с ципрохептадин и/или контрол на температурата). Необходимо е осигуряване на свободни дихателни пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечната дейност и жизнените показатели, заедно с прилагането на подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да бъде показана, в случай, че се приложи скоро след приема или при симптоматични пациенти. Активният въглен може да бъде полезен за ограничаване на абсорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение, поради което форсираната диуреза, хемоперфузията и обменната перфузия не се очаква да бъдат полезни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти. АТС код: N06AX21

Механизъм на действие

Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонина (5-НТ) и норадреналин (NA). Той инхибира слабо обратното захващане на допамина без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергичните, холинергичните и адренергичните рецептори. Дулоксетин доза-зависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонин и норадреналин в различни мозъчни зони при животни.

Фармакодинамични ефекти

Дулоксетин нормализира прага на болка при няколко предклинични модела на невропатна и възпалителна болка и намалява реакцията към болка при модел на постоянна болка. Счита се, че потискащото болката действие на дулоксетин е резултат от потенциирането на низходящите инхибиторни пътища на болката в централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефективността на дулоксетин като лечение за диабетна невропатна болка е установена в 2 рандомизирани, 12-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с фиксирани дози при възрастни (22 до 88 годишна възраст) с диабетна невропатна болка с давност от поне 6 месеца. Пациентите, отговарящи на диагностичните критерии за голямо депресивно нарушение, са изключени от тези проучвания. Измерителят за първичен резултат е била седмичната средна стойност на 24-часовото средно ниво на болка, което е нанасяно ежедневно в дневник от пациентите по 11-точковата скала на Likert.

В двете проучвания дулоксетин 60 mg еднократно дневно и 60 mg два пъти дневно сигнификантно редуцира болката в сравнение с плацебо. Ефектът при някои пациенти е очевиден в първата седмица от лечението. Разликата в средното подобрение между двете активно лекувани групи не е била сигнификантна. Поне 30% съобщавана редукция на болката е протоколирана при приблизително 65% от пациентите, лекувани с дулоксетин, срещу 40% за плацебо. Съответните цифри за поне 50% редукция на болката са съответно 50% и 26%. Честотите на клиничен отговор (50% или по-голямо подобрение на болката) са анализирани съгласно това дали пациентите изпитват сомнолентност по време на лечението или не. За пациентите, които не изпитват сомнолентност, клиничен отговор е наблюдаван при 47% от пациентите, получаващи дулоксетин, и при 27% от пациентите на плацебо. Честотите на клиничен отговор при пациентите, изпитващи сомнолентност са били 60% за дулоксетин и 30% за плацебо. Пациентите, които не показват 30% редукция на болката в рамките на 60-дневно лечение, е малко вероятно да достигнат това ниво по време на по-нататъшно лечение.

При отворено дългосрочно неконтролирано проучване намалението на болката при пациенти, повлияни от 8-седмично остро лечение с ARICLAIM 60 mg еднократно дневно, се запазва за още 6 месеца, както е оценено с промяната по скалата за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory (BPI)) на 24-часовия среден брой точки за болка.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с ARICLAIM при всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на диабетна невропатна болка. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като единичен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативните ензими (CYP1A2 и полиморфен CYP2D6), последвано от конюгиране.

Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма вариацибилност между отделните индивиди (обикновено 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, тютюнопушенето и състоянието на метаболизиращата система на CYP2D6.

Абсорбция: Дулоксетин се абсорбира добре при перорално приложение, като C_{max} се постига 6 часа след приема. Абсолютната перорална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на пикова плазмена концентрация от 6 на 10 часа и намалява крайната степен на абсорбция (около 11%). Тези промени нямат клинично значение.

Разпределение: Дулоксетин се свързва около 96% с плазмените протеини. Дулоксетин се свързва както с албумина, така и с алфа-1 киселинния гликопротеин. Свързването с протеините не се повлиява от наличието на бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация: Дулоксетин се метаболизира в значителна степен и неговите метаболити се отделят основно с урината. И двата цитохрома CYP2D6 и CYP1A2 катализират образуването на двата основни метаболита глюкоронов конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6-метокси дулоксетин. При *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин са определени като фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, със слаб метаболизъм по отношение на CYP2D6 не е била специално проучена. Ограничените данни, предполагат, че плазмените нива на дулоксетин при тези пациенти са по-високи.

Елиминация: елиминационният полуживот на дулоксетин след перорален прием на единична доза, варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозно приложение плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 l/час до 46 l/час (средно 36 l/час). След перорален прием определеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 l/час (средно 101 l/час).

Специални популации

Пол: Фармакокинетични различия са установени между мъже и жени (апаратният плазмен клирънс е около 50% по-нисък при жени). Базирайки се на препокриването в диапазона на клирънса, фармакокинетичните различия въз основа на пола, не е оправдават препоръка за употреба на по-ниска доза при пациенти – жени.

Възраст: Определени са фармакокинетични различия между по-млади жени и такива в напреднала възраст (≥ 65 години) (AUC нараства с около 25%, а елиминационният полуживот е по-дълъг с около 25% при индивидите в напреднала възраст), въпреки, че величината на тези промени не е значителна, за да оправдае промяна на дозата. Като обща препоръка е необходимо повишено внимание, когато се лекуват лица в старческа възраст (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Бъбречно увреждане: Пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване, подложени на диализа, имат 2-пъти по-високи стойности на C_{max} и AUC на дулоксетин, в сравнение със здрави индивиди. Съществуват ограничени фармакокинетични данни за дулоксетин при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Умерено чернодробно заболяване (Child Pugh Class B) променя фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави индивиди, определеният плазмен клирънс на дулоксетин е със 79% по-нисък, определеният краен елиминационен полуживот е 2,3 пъти по-дълъг, а AUC е 3,7 по-висока при пациентите с умерено чернодробно заболяване. Фармакокинетиката на дулоксетин и неговите метаболити не е проучвана при пациенти с лека или тежка чернодробна недостатъчност.

Кърмещи жени: Разпределението на дулоксетин е проучено при 6 кърмещи жени, които са били най-малко 12-седмици след раждане. Дулоксетин се открива в кърмата и стационарните концентрации в кърмата са около $\frac{1}{4}$ от тези в плазмата. Количеството на дулоксетин в кърмата е около 7 μg /дневно при приложение на доза от 40 mg два пъти дневно. Лактацията не въздейства върху фармакокинетиката на дулоксетин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен и канцерогенен при стандартни тестове при плъхове. Наблюдавани са мултинуклеарни клетки в черния дроб при липсата на други хистопатологични промени в проучвания върху канцерогенността при плъхове. Механизмът, лежащ в основата на този процес, и клиничната значимост не са известни. При женски мишки приемащи дулоксетин в продължение на 2 години е наблюдавана повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми, само при високи дози (144 mg/kg/дневно), но това е преценено като вторично в резултат на индукция на чернодробните микрозомни ензими. Значимостта на тези данни при

мишки не е известна при човека. При женски плъхове примаци дулоксетин преди и по време на оплождането и през ранната бременност е наблюдавано понижение на приема на храна и телесно тегло на майката, нарушение на половото влечение, понижение на чернодробния индекс на новороденото и преживяемостта на потомството, изоставане в развитието на потомството при нива на системна експозиция оценени като по-високи от тези в клиничната практика (AUC). При ембриотоксично проучване при зайци, е наблюдавана по-висока честота на сърдечно-съдовите и скелетни малформации при нива на системна експозиция по-ниски от максималните в клиничната практика (AUC). Не са наблюдавани малформации при други проучвания с по-високи дози на различна сол на дулоксетин. При проучвания върху пре/пост наталната токсичност при плъхове, дулоксетин води до нежелани ефекти в поведението на потомството при нива на системна експозиция по-ниски от тези в клиничната практика (AUC).

Проучвания при млади плъхове показват преходни ефекти върху невроповеденческите реакции, както и значително намаляване на телесното тегло и консумирането на храна; индукция на чернодробните ензими; и хепатоцелуларна вакуолизация при 45 mg/kg/дневно. Общият профил на токсичност на дулоксетин при млади плъхове е подобен на този при възрастни плъхове. Нивото на липса на нежелани ефекти е определено, че е 20 mg/kg/дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Хипромелоза
Хипромелоза ацетат сукцинат
Захароза
Захарни сфери
Талк
Титанов диоксид (E171)
Триетил цитрат

Обвивка на капсулата:

60 mg:
Желатин
Натриев лаурил сулфат
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Жълт железен оксид (E172)
Годно за консумиране бяло мастило

Годното за консумиране бяло мастило съдържа:

Титанов диоксид (E171)
Пропилен гликол
Шеллак
Повидон

6.2 Несъвместимости

Не приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) и полихлоротрифлуороетилен (PCTFE) блистери покрити с алуминиево фолио.

ARICLAIM 60 mg е наличен в опаковки, съдържащи 28 и 98 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 11 август 2004

Дата на последно подновяване: 24 юни 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Lilly S.A.
Avda. de la Industria Nº 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Испания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
НА 30 MG СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ, ТВЪРДИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ARICLAIM 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 30 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 твърди стомашно-устойчиви капсули
28 твърди стомашно-устойчиви капсули
98 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/283/008 (7 твърди стомашно-устойчиви капсули)
EU/1/04/283/009 (28 твърди стомашно-устойчиви капсули)
EU/1/04/283/010 (98 твърди стомашно-устойчиви капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ARICLAİM 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**
30 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ARICLAİM 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
НА 60 MG СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ, ТВЪРДИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ARICLAIM 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 60 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди стомашно-устойчиви капсули
98 твърди стомашно-устойчиви капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/283/011 (28 твърди стомашно-устойчиви капсули)

EU/1/04/283/012 (98 твърди стомашно-устойчиви капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ARICLAİM 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**
60 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ARICLAIM 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ARICLAIM 30 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди
ARICLAIM 60 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди
Дулоксетин (като хидрохлорид) (Duloxetine (като hydrochloride))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ARICLAIM и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ARICLAIM
3. Как да приемате ARICLAIM
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ARICLAIM
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ARICLAIM и за какво се използва

ARICLAIM съдържа активното вещество дулоксетин. ARICLAIM повишава нивата на серотонин и норадреналин в нервната система.

ARICLAIM се използва при възрастни за лечение на състояние, наричано диабетна невропатна болка (често описвана като горене, пробождање, парене, стрелкане или продължителна немного силна болка, или подобна на електрически ток. Може да има загуба на усещане в засегнатата зона или усещания като допир, топлина, студ или натиск могат да предизвикат болка).

При повечето хора с диабетна невропатна болка лечението може да отнеме няколко седмици преди да се почувствате по-добре. Кажете на Вашия лекар, ако не се чувствате по-добре след 2 месеца.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ARICLAIM

НЕ приемайте ARICLAIM, ако:

- сте алергични към дулоксетин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- имате чернодробно заболяване
- имате тежко бъбречно заболяване
- приемате или сте приемали през последните 14 дни друго лекарство, известно като инхибитор на моноамино оксидазата (MAO-инхибитор) (вижте „Други лекарства и ARICLAIM”)
- приемате флувоксамин, който обикновено се използва за лечение на депресия, ципрофлоксацин или еноксацин, които обикновено се използват за лечение на някои инфекции
- приемате други лекарства, които съдържат дулоксетин (вижте „Други лекарства и ARICLAIM”)

Споделете с Вашия лекар, ако имате високо кръвно налягане или сърдечно заболяване. Вашият лекар ще Ви каже, дали трябва да приемате ARICLAIM.

Предупреждения и предпазни мерки

По-долу са посочени причините, поради които ARICLAIM може да бъде неподходящ за Вас.

Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете ARICLAIM, ако:

- приемате лекарства за лечение на депресия (вижте „Други лекарства и ARICLAIM”)
- приемате жълт кантарион при лечение с билки (*Hypericum perforatum*)
- имате бъбречно заболяване
- сте имали пристъпи (припадъци)
- сте имали мания
- страдате от биполарно разстройство
- имате проблеми с очите, като определен вид глаукома (повишено налягане в очите)
- имате в анамнезата си данни за нарушения в кръвенето (склонност към появата на синини)
- сте изложени на риск от ниски нива на натрий (например, ако приемате диуретици, особено ако сте в старческа възраст)
- понастоящем се лекувате с друго лекарство, което може да причини увреждане на черния дроб
- приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин (вижте „Други лекарства и ARICLAIM”)

ARICLAIM може да доведе до появата на чувство за безпокойство или невъзможност за заставане на едно място. Вие трябва да уведомите Вашия лекар, ако това се случи с Вас.

Суицидни мисли и влошаване на депресията или тревожно разстройство

Макар ARICLAIM да не е показан за лечение на депресия, неговият активен ингредиент (дулоксетин), той се използва като лекарствено средство – антидепресант. Ако сте депресиран и/или имате тревожно разстройство, то Вие може понякога да имате мисли за самонараняване или самоубийство. Тези мисли може да зачестят, когато за пръв път започвате лечение с антидепресанти, тъй като за постигането на ефект, всички тези лекарства отнемат време, обикновено около две седмици, но понякога по-дълго.

Вие може по-вероятно да мислите подобно на това, ако:

- Ако сте имали предварително мисли за самоубийство или самонараняване
- Ако сте млад възрастен пациент. Информация от клинични проучвания сочи повишен риск за поведение, свързано със самоубийство, при възрастни под 25 години с психични състояния, лекувани с антидепресант.

Ако имате мисли за самонараняване или самоубийство по което и да е време, свържете се с Вашия лекар или отидете незабавно в болница.

Може да сметнете за полезно да разкажете на роднина или на близък приятел, че сте депресиран или имате тревожно разстройство и да ги помолите да прочетат тази листовка. Можете да ги помолите да Ви кажат, ако смятат, че Вашата депресия или тревожност се влошават или, ако те са обезпокоени от промените в поведението Ви.

Деца и юноши под 18 годишна възраст

ARICLAIM не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст. Трябва също да знаете, че пациентите под 18-годишна възраст са с повишен риск от нежелани ефекти като опити за самоубийство, мисли за самоубийство и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв), по време на приема тази група лекарства. Въпреки това Вашият лекар може да предпише ARICLAIM на пациенти под 18 години, защото той/тя решава, че това е в най-добри техни интереси. Ако Вашият лекар е предписал ARICLAIM на пациент под 18 години и Вие искате да обсъдите това, моля върнете се при него. Вие трябва да уведомите Вашия лекар, ако някой от признаците, изброени по-горе се развият или влошат, когато пациент под 18 години приема ARICLAIM. Освен това, дългосрочната безопасност по отношение на ефектите на ARICLAIM върху растежа, съзряването, познавателното и поведенческо развитие за тази възрастова група все още не е установена.

Други лекарства и ARICLAIM

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Основната съставка на ARICLAIM, дулоксетин, се използва и в други лекарства за лечение на други състояния:

- депресия, тревожност и инконтиненция на урината

Трябва да се избягва едновременната употребата на повече от едно от тези лекарства.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако вече приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин.

Вашият лекар ще реши дали може да приемате ARICLAIM с други лекарства. **Не започвайте или спирате приема на каквито и да е било лекарства, включително и на такива без рецепта или растителни лекарствени продукти, преди да се консултирате с Вашия лекар.**

Трябва също да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от следните:

Инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори): Вие не трябва да приемате ARICLAIM, ако приемате или наскоро сте приемали (в рамките на 14 дни) лекарство-антидепресант, което се нарича инхибитор на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитор). Примери за MAO-инхибитори са моклобемид (антидепресант) и линезолид (антибиотик). Приема на MAO-инхибитор заедно с много от отпусканите по лекарско предписание лекарства, включително ARICLAIM, може да доведе до появата на тежки, дори животозастрашаващи нежелани ефекти. Вие трябва да изчакате най-малко 14 дни след спиране на MAO-инхибитора, преди да започнете лечението с ARICLAIM. Освен това, Вие трябва да изчакате най-малко 5 дни след спиране приема на ARICLAIM, преди да започнете да приемате даден MAO-инхибитор.

Лекарства, предизвикващи сънливост: Към тях се отнасят лекарства, предписани от Вашия лекар, включително бензодиазепини, силни обезболяващи, антипсихотици, фенобарбитал и антихистамини.

Лекарства, повишаващи нивото на серотонин: Триптани, трамадол, триптофан, SSRIs (като пароксетин и флуоксетин), SNRIs (като венлафаксин), трициклически антидепресанти (като кломипрамин, амитриптилин), петидин, жълт кантарион и MAO-инхибитори (като моклобемид и линезолид). Тези лекарствени продукти повишават риска от нежелани ефекти; ако почувствате някакъв необичаен симптом по време на приема на някое от тези лекарства заедно с ARICLAIM, Вие трябва да посетите Вашия лекар.

Перорални антикоагуланти или антиагреганти: лекарства, които разреждат кръвта или пречат на кръвта да се съсирва. Тези лекарства могат да повишат риска от кръвене.

ARICLAIM с храна, напитки и алкохол

ARICLAIM може да се прилага със или без храна. Вие трябва да сте особено внимателни при приема на алкохол по време на лечението с ARICLAIM.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Уведомете Вашия лекар, ако забременеете или се опитвате да забременеете, докато приемате ARICLAIM. Вие трябва да използвате ARICLAIM само след обсъждане на потенциалните ползи и всякакви потенциални рискове за нероденото Ви дете с Вашия лекар.

Уверете се, че Вашата акушерка и/или лекар знаят, че получавате ARICLAIM. Когато подобни лекарства (SSRIs) са приемани по време на бременност, може да се повиши риска от сериозно състояние при бебетата, наречено персистираща белодробна хипертония при новороденото (ППХН), което кара бебето да диша учестено и да изглежда синкаво. Тези признаци обикновено започват през първите 24 часа след

раждането на бебето. Ако това се случи на Вашето бебе, трябва незабавно да се свържете с Вашата акушерка и/или лекар.

Ако приемате ARICLAIM към края на бременността си, Вашето бебе може да има някои признаци, когато се роди. Те започват обикновено при раждането или в рамките на няколко дни след раждането на Вашето бебе. Тези признаци може да включват отпуснати мускули, треперене, нервност, да не се храни както трябва, затруднение с дишането и припадъци. Ако Вашето бебе има някой от тези признаци при раждането си, или се безпокоите за неговото здраве, свържете се с Вашия лекар или акушерка, които ще са в състояние да Ви посъветват.

- Уведомете Вашия лекар, ако кърмите. Употребата на ARICLAIM по време на кърмене не се препоръчва. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

Шофиране и работа с машини

ARICLAIM може да Ви накара да се чувствате сънлив или замаян. Не шофирайте или използвайте каквито и да е съоръжения или машини, преди да разберете как Ви действа ARICLAIM.

ARICLAIM съдържа захароза

ARICLAIM съдържа **захароза**. Ако знаете от лекар, че имате непоносимост към някои захари, потърсете Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате ARICLAIM

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ARICLAIM е за перорално приложение. Трябва да поглъщате капсулата цяла, с чаша вода.

Обичайната доза ARICLAIM е 60 mg еднократно дневно, но Вашият лекар ще предпише дозата, която е правилна за Вас.

За да не забравите за приема на ARICLAIM, Вие може да го приемате всеки ден по едно и също време.

Говорете с Вашия лекар относно това колко дълго трябва да приемате ARICLAIM. Не спирайте приема на ARICLAIM или не променяйте Вашата доза без да уведомите Вашия лекар. Важно е правилното лечение на Вашето заболяване, за да се почувствате по-добре. Ако не лекувате Вашето състояние, то може да не отзвучи, може да стане по-сериозно и по-трудно лечимо.

Ако сте приели повече от необходимата доза ARICLAIM

Ако сте приели повече от предписаното от Вашия лекар количество ARICLAIM, незабавно потърсете Вашия лекар или фармацевт. Признаците на предозиране са сънливост, кома, серотонинов синдром (рядко срещана реакция, която може да доведе до усещане за голямо щастие, сънливост, непохватност, безпокойство, усещане за опиянение, треска, изпотяване или мускулна скованост), припадъци, повръщане и учестена сърдечна честота.

Ако сте пропуснали да приемете ARICLAIM

Ако пропуснете някоя доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако вече е наближило времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза и приемете само една доза, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Не приемайте в един ден повече от предписаното Ви дневното количество ARICLAIM.

Ако спрете приема на ARICLAIM

НЕ спирайте приема на капсулите без да се посъветвате с Вашия лекар, дори да се чувствате добре. Ако Вашият лекар смята, че не се нуждаете повече от ARICLAIM, той или тя ще поиска да намалите дозата в продължение на поне 2 седмици, преди окончателното спиране на лечението.

Някои пациенти, които са спрели рязко приема на ARICLAIM, може да имат симптоми, като например:

- замаяност, изтръпване или усещания, подобни на преминаване на електрически ток (особено в областта на главата), нарушения на съня (ярки сънища, кошмари, безсъние), умора, сънливост, нервност или възбуда, тревожност, повдигане (гадене) или повръщане, треперене (тремор), главоболие, болка в мускулите, раздразнителност, диария, прекомерно изпотяване или световъртеж.

Тези симптоми обикновено не са сериозни и преминават в рамките на няколко дни, но в случай, че имате симптоми, които Ви притесняват, то трябва да потърсите Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тези реакции обикновено са леки до умерени и често изчезват за кратко време.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- главоболие, усущане за сънливост
- повдигане (гадене), сухота в устата

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- липса на апетит
- проблеми със съня, усещане на безпокойство, намалено полово влечение, тревожност, трудно достигане или липса на оргазъм, ярки сънища
- замаяност, усещане на слабост, тремор, изтръпване, включително изтръпване, настръхване или мравучкане по кожата
- замъглено зрение
- шум в ушите (чуване на шум в ушите, когато няма външен източник на звук)
- усещане ударите на сърцето в гърдите
- повишено кръвно налягане, зачервяване
- по-често прозяване
- запек, диария, стомашна болка, гадене (повръщане), киселини или лошо храносмилане, отделяне на газове
- засилено потене, (сърбящ) обрив
- мускулна болка, мускулен спазъм
- болезнено уриниране, често уриниране
- проблеми с достигане на ерекция, промени в еякулацията
- припадъци (главно при хора в старческа възраст), умора
- загуба на телото

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- възпаление на гърлото, причиняващо дрезгав глас
- мисли за самоубийство, проблеми със съня, скърцане със зъби или стискане на зъби, чувство за дезориентация, липса на мотивация
- внезапни неволни конвулсии или потрепвания на мускулите, усещане за безпокойство или неспособност да седите или стоите спокойно, усещане за нервност, затруднена

концентрация, промени във вкусовите усещания, затруднено контролиране на движението, напр. липса на координация или неволни движения на мускулите, синдром на неспокойните крака, лош сън

- разширени зеници (тъмната централна част на окото), проблеми със зрението
- чувство на сънливост или „виене на свят“ (световъртеж), болка в ушите
- учестено и/или неритмично биене на сърцето
- припадък, замаяност, причерняване или припадане при изправяне, студени пръстите на ръцете и/или на краката
- стягане в гърлото, кръвоизливи от носа
- повръщане на кръв или катранено-черни изпражнения (фекалии), гастроентерит, оригване, затруднено преглъщане
- възпаление на черния дроб, което може да причини коремна болка и пожълтяване на кожата или на бялото на очите
- нощни изпотявания, обрив, студена пот, чувствителност към слънчевата светлина, повишена склонност към образуване на синини
- мускулно напрежение, потрепване на мускулите
- затруднение или невъзможност за уриниране, затруднено начало на уринирането, необходимост от уриниране през нощта, необходимост от по-често уриниране от обикновено, слаба струя на урината
- необичайно вагинално кървене, нарушен менструален цикъл, включително тежки, болезнени, нередовни или продължителни менструални цикли, необичайно леки или липсващи менструални цикли, болка в тестисите или скротума
- болка в гръдния кош, чувство за студ, жажда, треперене, чувство за топлина, необичайна походка
- покачване на теглото
- Ariclaim може да причини ефекти, които Вие може да не усетите, като повишаване на чернодробните ензими или на нивото на калий, креатинин фосфокиназа, захар или холестерол в кръвта

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност с подуване на езика или устните, алергични реакции
- намалена функция на щитовидната жлеза, което може а причини умора или покачване на теглото
- обезводняване, ниски нива на натрий в кръвта (главно при хора в старческа възраст; симптомите може да включват усещане за замаяност, слабост, чувство за обърканост, сънливост или силна умора, или гадене или повръщане; по-сериозни признаци са прилошаване, пристъпи или припадъци), синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС)
- самоубийствено поведение, мания (свръхактивност, скачащи мисли и намалена нужда от сън), халюцинации, агресивност и гняв
- „Серотонинов синдром“ (рядко срещана реакция, която може да доведе до чувство на голямо щастие, сънливост, тремавост, безпокойство, усещане за опиянение, треска, изпотяване или скованост на мускулите), припадъци
- повишено очно налягане (глаукома)
- възпаление на устата, поява на яркочервена кръв в изпражненията Ви, лош дъх от устата, възпаление на дебелото черво (водещо до диария)
- чернодробна недостатъчност, жълто оцветяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница)
- синдром на Стивънс-Джонсън (сериозно заболяване с подуване на кожата, устата, очите и половите органи), сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото (ангиоедем)
- спазми на челюстните мускули
- променен мирис на урината
- менопаузални симптоми, необичайно отделяне на кърма при мъже или жени

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 човека)

- възпаление на кръвоносните съдове на кожата (кожен васкулит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ARICLAIM

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30°C.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ARICLAIM

Активната съставка е дулоксетин.

Всяка капсула съдържа 30 или 60 mg дулоксетин (като хидрохлорид).

Другите съставки са:

Капсулно съдържимо: хипромелоза, хипромелоза ацетат сукцинат, захароза, захарни сфери, талк, титанов диоксид (E171), триетил цитрат (*Вижте края на точка 2 за допълнителна информация относно захарозата*).

Състав на капсулата: желатин, натриев лаурил сулфат, титанов диоксид (E171), индиго кармин (E132), жълт железен оксид (E172) (само 60 mg) и годно за консумиране зелено мастило (30 mg) или годно за консумиране бяло мастило (60 mg).

Годно за консумиране зелено мастило: синтетичен черен железен оксид (E172), синтетичен жълт железен оксид (E172), пропилен гликол, шеллак.

Годно за консумиране бяло мастило: титанов диоксид (E171), пропилен гликол, шеллак, повидон.

Как изглежда ARICLAIM и какво съдържа опаковката

ARICLAIM са стомашно-устойчиви капсули, твърди. Всяка капсула ARICLAIM съдържа пелети на дулоксетин хидрохлорид с покритие, което ги предпазва от действието на стомашната киселина.

ARICLAIM се предлага в 2 разновидности: 30 mg и 60 mg.

Капсулите от 30 mg са в синьо и бяло и с надпис '30 mg' и код '9543'.

Капсулите от 60 mg са в синьо и зелено и с надпис '60 mg' и код '9542'.

ARICLAIM 30 mg се предлага в опаковки от 7, 28 и 98 капсули.

ARICLAIM 60 mg се предлага в опаковки от 28 и 98 капсули.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

Производител: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Испания.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Neder'land

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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 Latvijā
Tel: +371 67364000

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>