

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 30 mg duloxetinum (jako hydrochlorid)

Pomocné látky: sacharóza 8,6 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Tělo tobolky je neprůhledné, bílé s potiskem '30 mg', víčko neprůhledné, modré, s potiskem '9543'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Dospělí

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

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

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

Starší pacienti

Pouze vyšší věk není u starších pacientů důvodem pro úpravu dávkování. Při léčbě starších pacientů je však nutná zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

Děti a mladiství

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí a mladistvých (viz bod 4.4).

Dávkování při zhoršené funkci jater

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM by neměli užívat pacienti s onemocněním jater, které způsobuje zhoršení jaterních funkcí (viz bod 4.3 a 5.2).

Dávkování při ledvinové nedostatečnosti

U pacientů s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu je 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM by neměl být používán u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

Ukončení léčby

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku léčivého přípravku.

Současné podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a neselektivních ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

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

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při podávání

Mánie a záchvaty

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

Mydriáza

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

Krevní tlak a srdeční frekvence

U některých pacientů bylo podávání duloxetinu spojeno se zvýšením krevního tlaku a klinicky významnou hypertenzí. Může to být způsobeno noradrenergním účinkem duloxetinu. Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy hypertenzní krize, zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. U pacientů s hypertenzí a/nebo jiným kardiálním onemocněním se proto doporučuje monitorovat krevní tlak, obzvláště v průběhu prvního měsíce léčby. U pacientů, u kterých by jejich zdravotní stav byl ohrožen zrychlenou srdeční frekvencí nebo zvýšeným krevním tlakem, by měl být duloxetin používán se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je také zapotřebí, pokud je duloxetin užíván společně s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho metabolismus (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých se při užívání duloxetinu projevilo setrvalé zvýšení krevního tlaku, by měla být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí léčba duloxetinem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Poruchy funkce ledvin

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

Podávání s antidepresivy

Při podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM v kombinaci s antidepresivy je nutno dbát opatrnosti. Zvláště se nedoporučuje kombinace se selektivními reverzibilními inhibitory MAO.

Třezalka

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

Deprese, suicidální myšlenky a chování

Ačkoliv přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM není indikován k léčbě deprese, jeho léčivá látka duloxetin existuje také jako antidepresivum. Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (sebevražedné příhody). Toto riziko přetrvává, dokud nenastane signifikantní remise. Protože zlepšení stavu nemusí nastat v několika prvních i dalších týdnech léčby, pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se toto zlepšení nedostaví. Zvýšené riziko sebevraždy v časném stadiu zotavování je všeobecnou klinickou zkušeností. U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání a u pacientů vykazujících významný stupeň suicidálních úvah před zahájením léčby je vyšší riziko suicidálních úvah nebo suicidálního chování. Tito pacienti by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení použití antidepresivních přípravků u psychiatrických onemocnění prokázala mírné zvýšení rizika suicidálního chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25ti let. Při léčbě duloxetinem nebo krátce po jeho vysazení byly popsány případy výskytu suicidálních myšlenek a chování (viz bod 4.8). Lékaři by měli pacientům umožnit kdykoliv se svěřit s úzkostnými nebo depresivními myšlenkami, pocity a náladami. Pokud se v průběhu léčby přípravkem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM u pacienta rozvinou příznaky agitovanosti nebo deprese, je doporučeno vyhledat odbornou lékařskou pomoc specialisty, neboť deprese je závažný zdravotní problém. Jestliže je rozhodnuto zahájit antidepresivní medikaci, je doporučeno postupné vysazení přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (viz bod 4.2).

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

V případě dětských pacientů nebyly s duloxetinem prováděny žádné klinické studie. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Sebevražedné chování (sebevražedné pokusy, sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (především agrese, odpor a zlost), byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy, v porovnání s těmi léčenými placebem. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků suicidálního chování. Mimo to chybí údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj.

Krvácení

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

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla při podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zaznamenána vzácně, především u starších pacientů. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku hyponatrémie, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou nebo dehydratovaní

pacienti nebo pacienti léčení diuretiky. Hyponatrémie může být způsobená syndromem nedostatečné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Ukončení léčby

Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště je-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích se při náhlém ukončení léčby objevily nežádoucí účinky přibližně u 45 % pacientů léčených přípravkem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a 23 % pacientů léčených placebem.

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

Akathisie/psychomotorický neklid

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

Léčivé přípravky obsahující duloxetin

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

Hepatitida/ zvýšení hladiny jaterních enzymů

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

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami - nesnášenlivostí fruktózy, špatnou absorpcí glukózy a galaktózy, nebo nedostatečností sacharázy-izomaltázy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky ovlivňující CNS: riziko při podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsaných v tomto bodě. Proto se tedy doporučuje dbát opatrnosti, je-li přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM podáván v kombinaci s ostatními centrálně působícími léky a látkami včetně alkoholu a sedativ (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

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

Pro selektivní reverzibilní IMAO (např. moklobemid) je riziko serotoninového syndromu nižší. Současné podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM se selektivními reverzibilními IMAO se však nedoporučuje (viz bod 4.4).

Serotoninový syndrom: ve vzácných případech byl serotoninový syndrom zaznamenán u pacientů, kteří užívali SSRI (např. paroxetin, fluoxetin) současně se serotonergními léčivými. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM podáván současně se serotonergními antidepresivy (např. SSRI), tricyckými antidepresivy (např. klomipramin nebo amitriptylin), třezalkou (*Hypericum perforatum*), venlafaxinem nebo tryptany, tramadolem, pethidinem a tryptofanem.

Účinek duloxetinu na jiné léčivé přípravky

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

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

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

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

Účinky jiných léčivých přípravků na duloxetin

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

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

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

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Možné riziko u člověka není známo. Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se symptomy z vysazení mohou vyskytnout u novorozence v případě, že jeho matka před porodem užívala duloxetin. Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky by měly být informovány, aby v případě, že během léčby otěhotní nebo plánují otěhotnět, tuto skutečnost oznámily svému lékaři.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních(zahrnujících celkem 6828 pacientů, 4199 pacientů s duloxetinem a 2629 léčených placebem).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí léčených přípravkem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM byly nevolnost, bolest hlavy, sucho v ústech, somnolence a závratě.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), frekvence není známa (nemůže být odhadnuta z dostupných dat).

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
<i>Vícenásobná vyšetření</i>					
	Pokles tělesné hmotnosti	Vzestup tělesné hmotnosti Zvýšení hladiny kreatin fosfokinázy	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
<i>Srdeční poruchy</i>					
	Palpitace	Tachykardie Supraventikulární arytmie, převážně fibrilace síní			
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Bolest hlavy (14,3%) Somnolence (10,7%) Závrať (10,2%)	Třes Parestézie	Myoklonus Nervozita Poruchy pozornosti Letargie Porucha chuti Diskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Křeče ¹		Serotoninový syndrom Extrapramidové symptomy Akathisie Psychomotorický neklid
<i>Poruchy oka</i>					
	Rozmazané vidění	Mydriáza Poruchy vidění	Glaukom		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Šelest ¹	Vertigo Bolest ucha			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					
	Zívání	Stažení hrdla Krvácení z nosu			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>					
Nauzea (24,3%) Sucho v ústech (12,8%)	Zácpa Průjem Zvracení Dyspepsie Flatulence	Gastroenteritida Říhání Gastritida	Stomatitida Zápach z úst Krev ve stolici		Gastrointestinální krvácení
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					
		Zadržování močení Dysurie Močení s opožděným startem Nokturie Polyurie Snížení průtoku moči	Abnormální pach moči		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					
	Zvýšené pocení Vyrážka	Noční pocení Kopřivka Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin			Angioneurotický edém Stevens-Johnsonův syndrom
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy</i>					
	Muskuloskeletální bolest Napětí svalů Svalová křeč	Záškuby svalů	Trismus		
<i>Endokrinní poruchy</i>					
			Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)	Dehydratace Hyponatrémie		SIADH
<i>Infekce a zamoření</i>					
		Laryngitida			
<i>Cévní poruchy</i>					
	Návaly horka	Zvýšený krevní tlak Pocit chladu na periferii Ortostatická hypotenze ² Synkopa ²			Hypertenze Hypertenzní krize
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>					
	Únava Bolest břicha	Divné pocity Pocit chladu Žízeň Zimnice Malátnost Pocit horka Poruchy stoje			Bolest na hrudi
<i>Poruchy imunitního systému</i>					
			Hypersenzitivita Anafylaktická reakce		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					
		Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) ³ Hepatitida ³ Akutní poškození jater			Žloutenka Jaterní selhání
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>					
	Erekttilní dysfunkce	Poruchy ejakulace Zpožděná ejakulace Sexuální dysfunkce Gynekologické krvácení	Menopauzální Symptomy		
<i>Psychiatrické poruchy</i>					
	Nespavost Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny	Poruchy spánku Skřípání zubů Dezorientace Apatie	Mánie Halucinace Agrese a zlost ⁴		Suicidální představy ⁵ Suicidální chování ⁵

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

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

³ Viz bod 4.4

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

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

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

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

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

Elektrokardiogramy byly vyhotoveny u 1139 pacientů léčených duloxetinem a u 777 pacientů, kterým bylo podáváno placebo v rámci 8týdenních klinických studií léčby depresivních epizod a u 528 pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí léčených duloxetinem a 205 pacientů, kterým bylo podáváno placebo v rámci klinických studií trvajících až 13 týdnů. Interval QT s korekcí na srdeční frekvenci u pacientů léčených duloxetinem se nelišil od intervalu, který byl stanoven u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Žádné klinicky signifikantní rozdíly nebyly pozorovány u intervalů QT, PR, QRS a QTcB mezi skupinami pacientů léčených duloxetinem a placebem.

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva. Kód ATC: N06AX21

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

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

Účinek duloxetinu v léčbě diabetické neuropatické bolesti byl stanoven ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem, které trvaly 12 týdnů s fixní dávkou u dospělých (22 až 88 let) s diabetickou neuropatickou bolestí trvajících minimálně 6 měsíců. Pacienti splňující diagnostická kritéria depresivní epizody byli ze studie vyloučeni. Primární parametr byla týdenní střední hodnota 24-hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11ti bodové Likertově stupnici.

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

odpověď pozorována u 47% pacientů léčených duloxetinem a 27% pacientů, kteří obdrželi placebo. Podíl klinické odpovědi u pacientů s ospalostí byl 60% pacientů léčených duloxetinem a 30% u pacientů léčených placebem. U pacientů, u kterých se nedosáhlo snížení bolesti o 30% v průběhu 60 dnů, bylo nepravděpodobné dosažení této hladiny v průběhu další léčby.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Duloxetin se po perorálním podání dobře absorbuje s $C_{\max}$ za 6 hodin po podání dávky. Absolutní perorální biologická dostupnost duloxetinu je v rozmezí od 32 % do 80 % (v průměru 50 %). Jídlo prodlužuje dobu nutnou pro dosažení maximální koncentrace ze 6 na 10 hodin a nepatrně snižuje míru absorpce (asi 11 %). Tyto změny nemají žádný klinický význam. Duloxetin se přibližně z 96 % váže na proteiny lidské plazmy. Duloxetin se váže jak na albumin, tak i na α -1- kyselý glykoprotein. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí ledvin nebo jater.

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

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

Zvláštní skupiny pacientů:

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelosa
Acetátosukcinát hypromelosy
Sacharosa
Sacharosa ve formě mikrogranulí
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Triethyl-citrát

Tobolka:

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

Zelený inkoust obsahuje:

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

6.2 Inkompabilitity

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg je balen po 7, 28 a 98 tobolečkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/471/003-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8.října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 60 mg duloxetinum (jako hydrochlorid).

Pomocné látky: sacharóza 17,2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Tělo tobolky je neprůhledné, zelené s potiskem '60 mg', víčko neprůhledné, modré, s potiskem '9542'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Dospělí

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

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

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

Starší pacienti

Diabetická periferní neuropatická bolest: Pouze vyšší věk není u starších pacientů důvodem pro úpravu dávkování. Při léčbě starších pacientů je však nutná zvýšená opatrnost (viz bod 5.2).

Děti a mladiství

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí a mladistvých (viz bod 4.4).

Dávkování při zhoršené funkci jater

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM by neměli užívat pacienti s onemocněním jater, které způsobuje zhoršení jaterních funkcí (viz bod 4.3 a 5.2).

Dávkování při ledvinové nedostatečnosti

U pacientů s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu je 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM by neměl být používán u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

Ukončení léčby

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku léčivého přípravku.

Současné podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a neselektivních ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

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

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při podávání

Mánie a záchvaty

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

Mydriáza

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

Krevní tlak a srdeční frekvence

U některých pacientů bylo podávání duloxetinu spojeno se zvýšením krevního tlaku a klinicky významnou hypertenzí. Může to být způsobeno noradrenergickým účinkem duloxetinu. Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy hypertenzní krize, zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. U pacientů s hypertenzí a/nebo jiným kardiálním onemocněním se proto doporučuje monitorovat krevní tlak, obzvláště v průběhu prvního měsíce léčby. U pacientů, u kterých by jejich zdravotní stav byl ohrožen zrychlenou srdeční frekvencí nebo zvýšeným krevním tlakem, by měl být duloxetin používán se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je také zapotřebí, pokud je duloxetin užíván společně s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho metabolismus (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých se při užívání duloxetinu projevilo setrvalé zvýšení krevního tlaku, by měla být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí léčba duloxetinem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Poruchy funkce ledvin

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

Podávání s antidepresivy

Při podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM v kombinaci s antidepresivy je nutno dbát opatrnosti. Zvláště se nedoporučuje kombinace se selektivními reverzibilními inhibitory MAO.

Třezalka

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

Deprese, suicidální myšlenky a chování

Ačkoliv přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM není indikován k léčbě deprese, jeho léčivá látka duloxetin existuje také jako antidepresivum. Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (sebevražedné příhody). Toto riziko přetrvává, dokud nenastane signifikantní remise. Protože zlepšení stavu nemusí nastat v několika prvních i dalších týdnech léčby, pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se toto zlepšení nedostaví. Zvýšené riziko sebevraždy v časném stadiu zotavování je všeobecnou klinickou zkušeností. U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání a u pacientů vykazujících významný stupeň suicidálních úvah před zahájením léčby je vyšší riziko suicidálních úvah nebo suicidálního chování. Tito pacienti by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení použití antidepresivních přípravků u psychiatrických onemocnění prokázala mírné zvýšení rizika suicidálního chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25ti let. Při léčbě duloxetinem nebo krátce po jeho vysazení byly popsány případy výskytu suicidálních myšlenek a chování (viz bod 4.8). Lékaři by měli pacientům umožnit kdykoliv se svěřit s úzkostnými nebo depresivními myšlenkami, pocity a náladami. Pokud se v průběhu léčby přípravkem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM u pacienta rozvinou příznaky agitovanosti nebo deprese, je doporučeno vyhledat odbornou lékařskou pomoc specialisty, neboť deprese je závažný zdravotní problém. Jestliže je rozhodnuto zahájit antidepresivní medikaci, je doporučeno postupné vysazení přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (viz bod 4.2).

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

V případě dětských pacientů nebyly s duloxetinem prováděny žádné klinické studie. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Sebevražedné chování (sebevražedné pokusy, sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (především agrese, odpor a zlost), byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy, v porovnání s těmi léčenými placebem. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků suicidálního chování. Mimo to chybí údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj.

Krvácení

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

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla při podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zaznamenána vzácně, především u starších pacientů. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku hyponatrémie, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou nebo dehydratovaní

pacienti nebo pacienti léčení diuretiky. Hyponatrémie může být způsobená syndromem nedostatečné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Ukončení léčby

Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště je-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích se při náhlém ukončení léčby objevily nežádoucí účinky přibližně u 45 % pacientů léčených přípravkem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a 23 % pacientů léčených placebem.

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

Akathisie/psychomotorický neklid

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

Léčivé přípravky obsahující duloxetin

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

Hepatitida/ zvýšení hladiny jaterních enzymů

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

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami - nesnášenlivostí fruktózy, špatnou absorpcí glukózy a galaktózy, nebo nedostatečností sacharázy-izomaltázy by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky ovlivňující CNS: riziko při podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsaných v tomto bodě. Proto se tedy doporučuje dbát opatrnosti, je-li přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM podáván v kombinaci s ostatními centrálně působícími léky a látkami včetně alkoholu a sedativ (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

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

Pro selektivní reverzibilní IMAO (např. moklobemid) je riziko serotoninového syndromu nižší. Současné podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM se selektivními reverzibilními IMAO se však nedoporučuje (viz bod 4.4).

Serotoninový syndrom: ve vzácných případech byl serotoninový syndrom zaznamenán u pacientů, kteří užívali SSRI (např. paroxetin, fluoxetin) současně se serotonergními léčivými. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM podáván současně se serotonergními antidepresivy (např. SSRI), tricyckými antidepresivy (např. klomipramin nebo amitriptylin), třezalkou (*Hypericum perforatum*), venlafaxinem nebo tryptany, tramadolem, pethidinem a tryptofanem.

Účinek duloxetinu na jiné léčivé přípravky

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

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

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

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

Účinky jiných léčivých přípravků na duloxetin

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

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

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

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Možné riziko u člověka není známo. Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se symptomy z vysazení mohou vyskytnout u novorozence v případě, že jeho matka před porodem užívala duloxetin. Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky by měly být informovány, aby v případě, že během léčby otěhotní nebo plánují otěhotnět, tuto skutečnost oznámily svému lékaři.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních (zahrnujících celkem 6828 pacientů, 4199 pacientů s duloxetinem a 2629 léčených placebem).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí léčených přípravkem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM byly nevolnost, bolest hlavy, sucho v ústech, somnolence a závratě.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), frekvence není známa (nemůže být odhadnuta z dostupných dat).

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
<i>Vícenásobná vyšetření</i>					
	Pokles tělesné hmotnosti	Vzestup tělesné hmotnosti Zvýšení hladiny kreatin fosfokinázy	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
<i>Srdeční poruchy</i>					
	Palpitace	Tachykardie Supraventikulární arytmie, převážně fibrilace síní			
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Bolest hlavy (14,3%) Somnolence (10,7%) Závrať (10,2%)	Třes Parestézie	Myoklonus Nervozita Poruchy pozornosti Letargie Porucha chuti Diskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Křeče ¹		Serotoninový syndrom Extrapramidové symptomy Akathisie Psychomotorický neklid
<i>Poruchy oka</i>					
	Rozmazané vidění	Mydriáza Poruchy vidění	Glaukom		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Šelest ¹	Vertigo Bolest ucha			
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					
	Zívání	Stažení hrdla Krvácení z nosu			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>					
Nauzea (24,3%) Sucho v ústech (12,8%)	Zácpa Průjem Zvracení Dyspepsie Flatulence	Gastroenteritida a Růžání Gastritida	Stomatitida Zápach z úst Krev ve stolici		Gastrointestinální krvácení
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					
		Zadržování močení Dysurie Močení s opožděným startem Nokturie Polyurie Snížení průtoku moči	Abnormální pach moči		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>					
	Zvýšené pocení Vyrážka	Noční pocení Kopřivka Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin			Angioneurotický edém Stevens-Johnsonův syndrom
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy</i>					
	Muskuloskeletální bolest Napětí svalů Svalová křeč	Záškuby svalů	Trismus		
<i>Endokrinní poruchy</i>					
			Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)	Dehydratace Hyponatrémie		SIADH
<i>Infekce a zamoření</i>					
		Laryngitida			
<i>Cévní poruchy</i>					
	Návaly horka	Zvýšený krevní tlak Pocit chladu na periferii Ortostatická hypotenze ² Synkopa ²			Hypertenze Hypertenzní krize
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>					
	Únava Bolest břicha	Divné pocity Pocit chladu Žízeň Zimnice Malátnost Pocit horka Poruchy stoje			Bolest na hrudi
<i>Poruchy imunitního systému</i>					
			Hypersenzitivita Anafylaktická reakce		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence není známa
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					
		Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) ³ Hepatitida ³ Akutní poškození jater			Žloutenka Jaterní selhání
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>					
	Erekttilní dysfunkce	Poruchy ejakulace Zpožděná ejakulace Sexuální dysfunkce Gynekologické krvácení	Menopauzální Symptomy		
<i>Psychiatrické poruchy</i>					
	Nespavost Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny	Poruchy spánku Skřípání zubů Dezorientace Apatie	Mánie Halucinace Agrese a zlost ⁴		Suicidální představy ⁵ Suicidální chování ⁵

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

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

³ Viz bod 4.4

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

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

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

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

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

Elektrokardiogramy byly vyhotoveny u 1139 pacientů léčených duloxetinem a u 777 pacientů, kterým bylo podáváno placebo v rámci 8týdenních klinických studií léčby depresivních epizod a u 528 pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí léčených duloxetinem a 205 pacientů, kterým bylo podáváno placebo v rámci klinických studií trvajících až 13 týdnů. Interval QT s korekcí na srdeční frekvenci u pacientů léčených duloxetinem se nelišil od intervalu, který byl stanoven u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Žádné klinicky signifikantní rozdíly nebyly pozorovány u intervalů QT, PR, QRS a QTcB mezi skupinami pacientů léčených duloxetinem a placebem.

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva. Kód ATC: N06AX21

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

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

Účinek duloxetinu v léčbě diabetické neuropatické bolesti byl stanoven ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem, které trvaly 12 týdnů s fixní dávkou u dospělých (22 až 88 let) s diabetickou neuropatickou bolestí trvajících minimálně 6 měsíců. Pacienti splňující diagnostická kritéria depresivní epizody byli ze studie vyloučeni. Primární parametr byla týdenní střední hodnota 24-hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11ti bodové Likertově stupnici.

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

odpověď pozorována u 47% pacientů léčených duloxetinem a 27% pacientů, kteří obdrželi placebo. Podíl klinické odpovědi u pacientů s ospalostí byl 60% pacientů léčených duloxetinem a 30% u pacientů léčených placebem. U pacientů, u kterých se nedosáhlo snížení bolesti o 30% v průběhu 60 dnů, bylo nepravděpodobné dosažení této hladiny v průběhu další léčby.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Duloxetin se po perorálním podání dobře absorbuje s $C_{\max}$ za 6 hodin po podání dávky. Absolutní perorální biologická dostupnost duloxetinu je v rozmezí od 32 % do 80 % (v průměru 50 %). Jídlo prodlužuje dobu nutnou pro dosažení maximální koncentrace ze 6 na 10 hodin a nepatrně snižuje míru absorpce (asi 11 %). Tyto změny nemají žádný klinický význam. Duloxetin se přibližně z 96 % váže na proteiny lidské plazmy. Duloxetin se váže jak na albumin, tak i na α -1- kyselý glykoprotein. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí ledvin nebo jater.

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

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

Zvláštní skupiny pacientů:

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelosa
Acetátosukcinát hypromelosy
Sacharosa
Sacharosa ve formě mikrogranulí
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Triethyl-citrát

Tobolka:

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

Bílý inkoust obsahuje:

Oxid titaničitý (E171)
Propylenglykol
Šelak
Povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg je balen po 28 a 98 bobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo..

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/471/011-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8.října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

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

Neuplatňuje se.

• DALŠÍ PODMÍNKY

Farmakovigilační systém

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je popsán ve verzi 5.2 z dubna 2009 předloženém v Modulu 1.8.1 Rozhodnutí o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny ve verzi 0 ze dne 24.dubna 2008 Plánu řízení rizik předloženém v Modulu 1.8.2 Rozhodnutí o registraci a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na žádost EMEA

PSUR

Pokud nebude stanoveno jinak, předkládání PSUR přípravku Duloxetine Boehringer Ingelheim bude odpovídat intervalům určeným pro odkazovaný přípravek Ariclim.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**SKLÁDAČKA 30 MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetineum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 30 mg duloxetineum (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním balení. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**SKLÁDAČKA 60 MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, enterosolventní tvrdé tobolky.
Duloxetineum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 60 mg duloxetineum (ve formě hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28 enterosolventních tvrdých tobolek .
98 enterosolventních tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním balení. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky **DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky** Duloxetine (ve formě duloxetini hydrochloridum)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

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

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je to přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM užívat
3. Jak se přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zvyšuje hladiny serotoninu a noradrenalinu v nervovém systému.

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

U většiny lidí s diabetickou neuropatickou bolestí může být účinek přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM patrný v průběhu jednoho týdne léčby.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM UŽÍVAT

NEUŽÍVEJTE přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM jestliže :

- jste alergický/á (přecitlivělý/á) na duloxetin nebo na kteroukoliv další složku přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.
- trpíte onemocněním jater.
- trpíte závažným onemocněním ledvin.
- užíváte nebo jste během posledních 14 dní užíval/a jiné antidepresivní léky nazývané inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) (viz níže bod: 'Užívání jiných léků').
- užíváte fluvoxamin, který se obvykle užívá k léčbě deprese, nebo ciprofloxacín nebo enoxacin, které se používají k léčbě některých infekčních onemocnění.
- trpíte nedostatečně léčeným vysokým krevním tlakem

Informujte svého lékaře, pokud trpíte vysokým krevním tlakem. Váš lékař rozhodne, jestli můžete užívat přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je zapotřebí

Pokud se Vás týká některý z dále uvedených stavů, nemusí pro Vás být přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM vhodný. Obraťte se před jeho užíváním na svého lékaře v případě, že:

- užíváte nyní jiné přípravky k léčbě deprese (viz bod: 'Užívání jiných léků')
- užíváte přípravky z léčivých rostlin obsahujících třezalku (*Hypericum perforatum*)
- trpíte onemocněním ledvin
- měl/a jste záchvaty
- trpíte mánií
- trpíte bipolární poruchou
- máte potíže se zrakem jako například určitý druh glaukomu (zelený zákal - zvýšený nitrooční tlak)
- trpíte či jste v minulosti trpěl/a poruchami krvácivosti (sklon ke snadnému vzniku modřin)
- je u vás riziko snížení hladiny sodíku
- užíváte současně jiné přípravky, které mohou způsobit poškození jater
- užíváte jiné přípravky obsahující duloxetin
- trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (viz závěr bodu 2)
- zvažujete ukončení užívání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (viz bod 3)

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

Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese nebo úzkostné poruchy

Jestliže trpíte depresí nebo úzkostnou poruchou, můžete občas pomýšlet na ublížení si nebo na sebevraždu. Tyto myšlenky mohou zesílit, pokud začínáte antidepresiva užívat poprvé, protože k nástupu účinku těchto přípravků dochází se zpožděním, obvykle po asi dvou týdnech, ale někdy i po delší době.

Tyto myšlenky můžete mít častěji, pokud:

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

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

Může být pro vás užitečné svěřit se svou depresí nebo úzkostí vašemu příbuznému nebo blízkému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby vám řekli, pokud se budou domnívat, že se vaše deprese nebo úzkost zhoršuje, nebo pokud budou znepokojeni změnami ve vašem chování.

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

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

podávání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM na růst, dospívání a vývoj poznávacích funkcí a chování.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Hlavní součástí přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, duloxetin, je obsažen také v jiných přípravcích pro léčbu odlišných potíží

- deprese a močová inkontinence

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

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

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

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM byste neměl/a užívat, pokud současně užíváte, nebo jste v průběhu posledních 14 dní užíval/a, jiný antidepresivní lék nazývaný inhibitor monoaminoxidázy (IMAO). Užívání inhibitorů MAO může v kombinaci s užíváním mnoha léků vydávaných na předpis, včetně přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, vyvolat závažné, až život ohrožující nežádoucí účinky. Pokud jste přestali užívat některý IMAO, musíte počkat alespoň 14 dní, než budete moci začít užívat přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Rovněž je třeba vyčkat nejméně 5 dní poté, co jste přestali užívat přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, než začnete užívat některý IMAO.

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

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

Antikoagulační přípravky podávané ústy: přípravky „ředící“ krev. Tyto přípravky mohou zvýšit riziko krvácení.

Užívání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM s jídlem a pitím

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

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Informujte svého lékaře, pokud:

- v průběhu léčby přípravkem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM otěhotníte nebo těhotenství plánujete. Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM byste měla užívat pouze tehdy, až s lékařem prodiskutujete možný přínos a všechna potenciální rizika pro nenarozené dítě.
- kojíte. Užití přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM v průběhu kojení se nedoporučuje. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM u vás může způsobit ospalost nebo závratě. Dokud si neověříte, jak na Vás DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM působí, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

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

3. JAK SE PŘÍPRAVEK DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je 1 tobolka (60 mg) jednou denně, avšak dávku, která je správná právě pro Vás, Vám předepíše lékař.

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je určen k perorálnímu podání. Tobolku polkněte celou a zapijte ji vodou.

Pro pravidelné užívání přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je jednodušší jej užívat každý den ve stejnou dobu.

Informujte se u svého lékaře na dobu, po kterou budete přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM užívat. Bez konzultace s lékařem léčbu přípravkem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nepřerušujte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM , než jste měl/a

V případě , že užijete vyšší než Vám předepsanou dávku, kontaktujte ihned lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

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

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Léčbu nepřerušujte bez konzultace s lékařem ani v případě, že se již cítíte lépe. Jestliže se lékař domnívá, že přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM již déle nepotřebujete, nejméně 2 týdny před úplným vysazením léčby Vám dávku začne snižovat. Někteří pacienti užívající přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM měli při náhlém vysazení léku příznaky jako jsou:

- závratě, pocity brnění a mravenčení, poruchy spánku (živé sny, noční můry, neschopnost spát), pocit neklidu nebo vzrušení, pocit úzkosti, pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení, třes, bolest hlavy, pocit podráždění, průjem nebo nadměrné pocení. Tyto příznaky nejsou obvykle příliš závažné a ustupují během několika dní, ale pokud se u Vás objeví příznaky, které Vás obtěžují, poraďte se s lékařem.

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

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

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

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

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

Časté nežádoucí účinky (mohou se projevit u 1 až 10 ze 100 léčených pacientů)

- únava, problémy se spánkem, úzkost, pocit neklidu a neobvyklé sny
- třes nebo pocit necitlivosti, včetně necitlivosti nebo mravenčení na kůži
- průjem, zácpa, nevolnost (zvracení), pálení žáhy, plynatost, bolest žaludku
- šelest v uchu (vnímání zvuku v uchu bez vnějšího podnětu)
- rozmazané vidění
- pocit bušení srdce, návaly horka, zvýšené pocení, noční pocení
- problémy s dosažením erekce, menší sexuální touha
- vyrážka (svědivá)
- bolest svalů, napětí, svalů nebo svalová křeč
- častější zívání
- ztráta chuti k jídlu, snížení váhy

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se projevit u 1 až 10 z 1000 léčených pacientů)

- zánět v krku
- pocit dezorientace, pocit ospalosti, nedostatek motivace
- změna chuti, poruchy pozornosti, ztuhlost, křeče a mimovolné pohyby svalů, záškuby svalů, nezvyklý způsob chůze
- špatná kvalita spánku
- syndrom neklidných nohou
- říhání, špatné trávení, zánět žaludku a střeva
- závrať a bolest ucha
- zánět jater, který může způsobit bolest břicha
- rozšířené oční zorničky, porucha vidění
- rychlý nebo nepravidelný tep
- sexuální problémy, včetně změn ejakulace a abnormálního orgasmu
- abnormální menstruace včetně silné nebo prodloužené menstruace
- alergické reakce, zvýšený sklon ke vzniku modřin, puchýře nebo citlivost na sluneční světlo
- zvýšení krevního tlaku, pocit chladu v prstech na ruku nebo nohou, pocit závratě (hlavně při prudkém rychlém postavení se), studený pot, svalový třes nebo mdloby
- zvýšená hladina cukru v krvi
- potřeba močit větší množství moči než obvykle, potřeba močit v noci, potíže s močením nebo nemožnost močit nebo snížení toku moči
- skřípání zubů, pocit horka nebo chladu, žízeň, pocit sevření hrdla, krvácení z nosu
- zvýšení hmotnosti

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit u 1 až 10 z 10 000 léčených pacientů)

- snížení aktivity štítné žlázy
- dehydratace (ztráta a nedostatek vody v organismu)
- mánie (nadměrná aktivita, překotné myšlení a snížená potřeba spánku), agrese nebo hněv
- zápach z úst
- zvýšený nitrooční tlak (glaukom)
- příznaky menopauzy (přechodu)
- křeč žvýkáčích svalů

- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, snížená hladina sodíku v krvi (může se projevit pocitem nevolnosti se slabostí svalů nebo zmateností)
- závažné alergické reakce způsobující potíže s dýcháním, nebo závratě či vyrážku
- křeče

Další možné nežádoucí účinky

- halucinace, sebevražedné myšlenky nebo chování
- pocit neklidu či neschopnosti vydržet klidně sedět či stát na jednom místě, nebo „serotoninový syndrom“ (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost)
- objevení se jasně červené krve ve stolici, zvracení krve nebo tmavá dehtovitá stolice
- nezvyklý pach moči
- syndrom nedostatečné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
- bolest na hrudi
- žluté zbarvení kůže (žloutenka), selhání jater, Stevens-Johnsonův syndrom, náhlé otoky kůže nebo sliznic (angioedém)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích příznaků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP.

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM obsahuje

Léčivou látkou je duloxetin. Jedna tableta obsahuje 30 nebo 60 mg duloxetinu (ve formě hydrochloridu).

Další látky:

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

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

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

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

Jak přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM vypadá a co obsahuje toto balení

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je enterosolventní tvrdá tableta (tvrdá tableta rozpustná ve střevě k vnitřnímu užití).

Každá tableta přípravku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM obsahuje granulky léčivé látky s potahem na ochranu proti žaludeční kyselině.

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je dostupný ve dvou silách: 30 a 60 mg.

Spodní díl tobolky 30 mg je neprůhledný, bílý s potiskem '30 mg', horní díl neprůhledný, modrý, s potiskem '9543'.

Spodní díl tobolky 60 mg je neprůhledný, zelený s potiskem '60 mg', horní díl neprůhledný, modrý, s potiskem '9542'.

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg je dodáván v balení po 7, 28 a 98 tobolkách.

Přípravek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg je dodáván v balení po 28 a 98 tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo.

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

Přípravek již není registrován

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

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria
GmbH Tel: +43 1 80 105 0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Eli Lilly Polska Sp.z o.o.
Tel.: + 48 22 4403300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: + 34 93 404 58 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

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

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: + 39 02 535 51

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland
Ky Puh/Tel: +358 10 310 2800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {datum}

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

Přípavek již není registrován