

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ARICLAIM 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Legfeljebb 56 mg szacharóz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula.

A kapszula teste átlátszatlan, fehér színű, '30 mg' jelöléssel, kupakja átlátszatlan, kék színű, '9543' jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Diabeteses perifériás neuropathiás fájdalom kezelésére.

Az ARICLAIM felnőttek kezelésére javallott.

További információkat lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A kezdő és javasolt fenntartó adag 60 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Klinikai vizsgálatokban biztonsági szempontból értékelték a napi egyszeri 60 mg-ot meghaladó, maximum napi 120 mg-os adagokat, egyenlően elosztott dózisokban. A duloxetin plazmakoncentrációja nagymértékű egyéni eltéréseket mutat (lásd 5.2 pont). Ezért egyes, a 60 mg-os adagra nem kielégítően reagáló betegek számára előnyösebb lehet a nagyobb adag alkalmazása.

A kezelésre adott választ 2 hónapos kezelés után kell értékelni. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdeti válasz nem kielégítő, ezt követően további javulás már nem valószínű.

A terápia hasznosságát rendszeresen (legalább három havonta) újra kell értékelni (lásd 5.1 pont).

Gyermekek

A duloxetin biztonságosságát és hatásosságát diabeteses perifériás neuropathiás fájdalom kezelésében nem vizsgálták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Speciális populációk

Idős betegek

Idős betegeknél önmagában a kor miatt nem javasolt a dózis módosítása. Mindazonáltal, mint minden gyógyszernél, idősök kezelése során elővigyázatossággal kell eljárni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az ARICLAIM-et tilos alkalmazni májkárosodáshoz vezető májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos veseműködési zavar esetén (kreatinin clearance 30-80 ml/perc) az adag módosítása nem szükséges. Az ARICLAIM-et tilos alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <30 ml/min; lásd 4.3 pont).

A kezelés leállítása

Kerülendő a kezelés hirtelen leállítása. Az ARICLAIM-kezelés leállításakor a megvonási tünetek kockázatának csökkentése érdekében a dózist legalább 1-2 hét alatt fokozatosan kell lecsökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Amennyiben tűrhetetlen tünetek jelentkeznek az adag csökkentését vagy a kezelés leállítását követően, megfontolható az előzőleg alkalmazott dózis folytatása. Ezt követően a kezelőorvos csökkentheti az adagot, azonban fokozatosabb mértékben.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az ARICLAIM a nem szelektív, irreverzibilis monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI) kombinációban nem alkalmazható (lásd 4.5 pont).

Májkárosodáshoz vezető májbetegség (lásd 5.2 pont).

Az ARICLAIM CYP1A2 gátlókkal, mint a fluvoxamin, ciprofloxacín vagy enoxacin együttesen nem alkalmazható, mert a kombináció magasabb duloxetin plazmakoncentrációt eredményez (lásd 4.5 pont).

Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance <30 ml/min) (lásd 4.4 pont).

Az ARICLAIM-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban, amely hypertenzív krízis lehetséges kockázatával járhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mánia és görcsrohamok

Az ARICLAIM csak elővigyázatossággal alkalmazható olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében mánia vagy bipoláris zavar diagnózisa és/vagy görcsrohamok szerepelnek.

Mydriasis

Mydriasis előfordulását észlelték duloxetin alkalmazása során, ezért azoknál a betegeknél, akiknek emelkedett a szemnyomása, vagy akiknél fennáll az akut szűk-zugú glaucoma veszélye, az ARICLAIM felírása során elővigyázatosságra van szükség.

Vérnyomás és pulzus

Néhány betegnél a duloxetin-kezeléshez a vérnyomás emelkedése és klinikailag jelentős hypertonia társult. Ez a duloxetin noradrenerg hatásának következménye lehet. Különösen előzetesen fennálló hypertonia esetén jelentettek duloxetin alkalmazásakor hypertenzív krízis eseteket. Ezért ismert hypertonia és/vagy egyéb szívbetegség esetén a vérnyomás megfelelő ellenőrzése javasolt, különösen a kezelés első hónapja alatt. A duloxetint elővigyázatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek az állapotát ronthatja a szívfrekvencia növekedése vagy a vérnyomás emelkedése. Elővigyázatosság szükséges akkor is, ha a duloxetint olyan gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák,

melyek csökkentik a duloxetin lebomlását (lásd 4.5 pont). Megfontolandó az adag csökkentése vagy a kezelés fokozatos leállítása azoknál a betegeknél, akik duloxetin használata mellett tartósan emelkedett vérnyomást észlelnek (lásd 4.8 pont). A duloxetin-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Hemodializált, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin clearance < 30 ml/perc) betegeknél a duloxetin plazmakoncentrációja megemelkedik. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén lásd a 4.3 pontot. Enyhe vagy közepesen súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegekre vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

Szerotonin szindróma

Mint más szerotonerg szerek, úgy a duloxetin-kezelés esetében is előfordulhat egy potenciálisan életveszélyes állapot, a szerotonin szindróma, különösen egyéb szerotonerg szerekkel (beleértve az SSRI-eket, SNRI-eket, triciklikus antidepresszánsokat vagy triptánokat), a szerotonin metabolizmusát gátló szerekkel, mint a MAOI-k, vagy antipszichotikumokkal illetve egyéb dopamin antagonistákkal (melyek befolyásolhatják a szerotonerg neurotranszmitter rendszereket) történő együttadás során (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A szerotonin szindróma tünetei közé tartozhatnak a mentális állapot változásai (pl. agitáció, hallucinációk, kóma), a vegetatív instabilitás (pl. tachycardia, ingadozó vérnyomás, hyperthermia), neuromuszkuláris eltérések (pl. hyperreflexia, koordinációs zavar) és/vagy gastrointesztinális tünetek (pl. hányinger, hányás, hasmenés).

Amennyiben klinikailag indokolt a duloxetinnel és egyéb, olyan szerotonerg szerekkel történő egyidejű kezelés, melyek befolyásolhatják a szerotonerg és/vagy a dopaminerg neurotranszmitter rendszereket, ajánlott a beteg gondos megfigyelése, különösen a kezelés kezdetén és az adagok emelésekor.

Orbáncfű

ARICLAİM-et és orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények egyidejű alkalmazásakor gyakrabban fordulhatnak elő mellékhatások.

Depresszió, szuicid gondolatok és viselkedés

Bár az ARICLAİM javallatai között nem szerepel a depresszió kezelése, a duloxetin antidepresszáns gyógyszerek hatóanyaga is. Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat. Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőkben fokozottabb, mint a placebót szedőkben.

Duloxetin-terápia során is, illetve röviddel a kezelés abbahagyása után szuicid gondolatokkal és szuicid viselkedéssel járó eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont). A kezelőorvos figyelmeztesse a beteget, hogy jelentse, ha bármikor nyomasztó gondolatai vagy érzései vagy depresszív tünetei vannak. Ha az ARICLAİM kezelés ideje alatt agitáció vagy depresszív tünetek alakulnak ki, szakorvoshoz kell fordulni, mivel a depresszió súlyos állapotnak minősül. Amennyiben antidepresszáns gyógyszeres kezelés indítása mellett döntenek, az ARICLAİM fokozatos leépítése javasolt (lásd 4.2 pont).

Alkalmazás gyermekkorban és serdülőkorban, 18 év alatt

ARICLAIM adása nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére. A klinikai vizsgálatok során antidepresszánssal kezelt gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban figyeltek meg szuicid viselkedést (öngyilkossági kísérlet és szuicid gondolatok) és ellenséges magatartást (főként agresszivitás, ellenkezés és indulatosság), mint a placebo-csoportban. Amennyiben a klinikai szükségesség alapján mégis az antidepresszáns-kezelés mellett döntenek, szorosan ellenőrizni kell a beteget a szuicid tünetek megjelenését illetően. Ezenfelül gyermekekben és serdülőkben hiányoznak a hosszú távú biztonságossági adatok a növekedést, az érést, valamint a gondolkodás- és viselkedésbeli fejlődést illetően.

Vérzés

SSRI-k (selective serotonin reuptake inhibitors, szelektív szerotonin reuptake gátlók) és SNRI-k (selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, szelektív szerotonin/noradrenalin reuptake gátlók) (beleértve a duloxetint) alkalmazásával kapcsolatosan vérzési rendellenességeket, például ecchymosis, purpura és gastrointestinalis vérzés előfordulását jelentették. Elővigyázatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akik antikoaguláns és/vagy más olyan gyógyszert szednek, amelyek tudottan befolyásolják a trombocyták működését (pl. nem szteroid gyulladásgátlók vagy acetilszalicilsav), valamint azoknál, akiknek ismert vérzéshajlama van.

Hyponatraemia

Az ARICLAIM alkalmazásakor hyponatraemiás eseteket, köztük olyan eseteket jelentettek, amikor a szérum nátriumszint 110 mmol/l alatti volt. A hyponatraemia oka lehet az elégtelen antidiuretikus hormon szekréciós szindróma (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH). A hyponatraemiás esetek többségéről idős betegeknél számoltak be, különösen akkor, ha a folyadékháztartás egyensúlyának közelmúltban történt változása vagy a folyadékháztartás egyensúlyának változására hajlamosító állapot is fennállt. Hyponatraemia fokozott kockázata esetén, úgy mint időseknél, cirrhotikus vagy dehidrált betegeknél vagy diuretikum kezelés esetén, elővigyázatosság szükséges.

A kezelés leállítása

A kezelés leállításkor gyakoriak az elvonási tünetek, különösen akkor, ha a leállítás hirtelen történik (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatok során a kezelés hirtelen leállításakor észlelt nemkívánatos események az ARICLAIM-mel kezelt betegek kb. 45%-ánál és a placebóval kezelt 23%-ánál fordultak elő.

Az SSRI és SNRI készítményeknél tapasztalt elvonási tünetek kockázata több tényezőtől függhet, ide tartozik a kezelés időtartama, a terápiás dózis és a dózis csökkentésének üteme. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a 4.8 pontban találhatók. A tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak, mindazonáltal néhány esetben súlyosak lehetnek. Többnyire a kezelés elhagyását követő első néhány napon jelentkeznek, azonban nagyon ritkán jeleztek ilyen tüneteket olyan betegeknél is, akik figyelmetlenségből hagytak ki egy adagot. A tünetek általában önmaguktól, többnyire 2 héten belül megszűnnek, bár néhány esetben hosszabb ideig (2-3 hónapig vagy tovább) is fennállhatnak. Ezért tanácsos a duloxetin adagolást legalább 2 hét alatt fokozatosan, a beteg igénye szerint csökkenteni (lásd 4.2 pont).

Akathisia/pszichomotoros nyugtalanság

Duloxetin használatához akathisia kialakulása társult, melyet szubjektíve kellemetlen vagy lehangoló nyugtalanság és mozgáskényszer jellemez, a beteg képtelen nyugodtan ülni vagy állni. Ez leginkább a kezelés első néhány hete alatt fordulhat elő. Ezen tünetek kialakulása esetén az adagolás emelése ártalmas lehet.

Duloxetint tartalmazó gyógyszerek

Néhány indikációban (diabeteses neuropathiás fájdalom kezelése, major depresszív zavar, generalizált szorongás, és stressz-vizeletinkontinencia) a duloxetin különböző kereskedelmi neveken van forgalomban. Kerülni kell egyénél több ilyen készítmény alkalmazását.

Hepatitis/Emelkedett májenzim-aktivitás

Duloxetine alkalmazásakor jelentettek májkárosodást, beleértve a májenzim-aktivitás nagyfokú emelkedését (több mint a normál érték felső határának tízszerese), hepatitist és sárgaságot (lásd 4.8 pont). A legtöbb eset a kezelés első hónapja alatt történt. A májkárosodás túlnyomórészt hepatocellularis típusú volt. Egyéb olyan gyógyszerek szedése esetén, mely májkárosodást okozhatnak, a duloxetine alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Szacharóz

Az ARICLAİM gyomornedv-ellenálló kemény kapszula szacharózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Monoamino-oxidáz inhibitorok (MAOI): a szerotonin szindróma veszélye miatt a duloxetine a nem szelektív, irreverzibilis monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI-k) kombinációban, illetve a MAOI-kkal történő kezelés abbahagyását követő 14 napon belül nem alkalmazható. A duloxetine felezési ideje alapján legalább 5 napnak kell eltelnie az ARICLAİM-kezelés abbahagyását követően, mielőtt a MAOI kezelést elindítanák (lásd 4.3 pont).

ARICLAİM egyidejű alkalmazása szelektív, reverzibilis MAOI-kkal, mint a moklobemid, nem javasolt (lásd 4.4 pont). A linezolid nevű antibiotikum egy reverzibilis, nem szelektív MAO-gátló, és ARICLAİM -mel kezelt betegeknek nem adható (lásd 4.4 pont).

CYP1A2 inhibitorai: mivel a CYP1A2 szerepet játszik a duloxetine metabolizmusában, a duloxetine erős CYP1A2-inhibitorokkal történő együttadása valószínűleg magasabb duloxetine-koncentrációkat eredményez. Az erős CYP1A2 inhibitor fluvoxamin (100 mg naponta egyszer) megközelítőleg 77%-kal csökkentette a duloxetine látszólagos plazma-clearance-ét és hatszorosára növelte az AUC_{0-t}-t. Ezért az ARICLAİM -et nem szabad együttesen alkalmazni erős CYP1A2-inhibitorokkal, mint amilyen a fluvoxamin (lásd 4.3 pont).

Központi idegrendszerre ható gyógyszerek: A duloxetine és egyéb központi idegrendszerre ható gyógyszerek kombinációjának kockázatát nem vizsgálták módszeresen, kivéve azokat az eseteket, amelyeket ez a pont tartalmaz. Elővigyázatosság javasolt, ha az ARICLAİM-et egyéb, centrálisan ható gyógyszerekkel és hatóanyagokkal kombinációban alkalmazzák, beleértve az alkoholt és szedatív hatású gyógyszereket (pl. benzodiazepineket, morfin hatású szereket, antipszichotikumokat, fenobarbitált, szedatív hatású antihisztaminokat).

Szerotonerg szerek: Ritka esetekben szerotonin szindrómát jelentettek olyan SSRI-t/SNRI-t szedő betegeknél, akik egyidejűleg szerotonerg gyógyszert is kaptak. Elővigyázatosságra van szükség, ha a ARICLAİM-et együtt adják szerotonerg szerekkel, pl. SSRI-kkel, SNRI-kkel, triciklikus antidepresszánsokkal, pl. klomipraminnal vagy amitriptilinnel, MAO-gátlókkal, mint a moklobemid vagy linezolid, orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) vagy triptánokkal, tramadollal, petidinnel és triptofánnal (lásd 4.4 pont).

Duloxetine hatása egyéb gyógyszerekre

CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek: A CYP1A2 szubsztrátjának, a teofillinnek a farmakokinetikáját a duloxetine egyidejű adása (naponta kétszer 60 mg) nem változtatta meg szignifikáns módon.

CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek: A duloxetine közepes mértékben gátolja a CYP2D6-t. Napi kétszer 60 mg duloxetine és dezipramin (mely CYP2D6-szubsztrát) egyszeri adagjának együttes alkalmazásakor a dezipramin AUC-értéke háromszorosára nőtt. A duloxetine együttadása (40 mg naponta kétszer) 71%-kal növeli a tolterodin (2 mg naponta kétszer) egyensúlyi AUC-jét, de nem befolyásolja az aktív 5-hidroxi metabolit farmakokinetikáját, és dózismódosítás nem javasolt. Elővigyázatosságra van szükség a főként CYP2D6 által metabolizálódó gyógyszereknek (risperidon, triciklikus antidepresszánsok, mint a nortriptilin, amitriptilin és imipramin) a duloxetinnel történő

együttadásakor, különösen akkor, ha szűk a terápiás tartományuk (mint a flekainid, propafenon és metoprolol).

Orális fogamzásgátlók és egyéb szteroidok: *In vitro* vizsgálatok eredményei szerint a duloxetin nem indukálja a CYP3A katalitikus aktivitását. Specifikus *in vivo* gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Véralvadásgátlók és thrombocyta-aggregáció gátlók: Duloxetin és orális véralvadásgátlók vagy thrombocyta-aggregáció gátlók kombinációjakor a vérzés esetlegesen emelkedett kockázata miatt (mely farmakodinámiás interakciónak tulajdonítható) elővigyázatosságra van szükség. Ezenfelül beszámoltak az INR-értékek növekedéséről, amikor a duloxetint warfarinnal kezelt betegnél alkalmazták egyidejűleg. Mindazonáltal egészséges önkénteseknél a duloxetin és warfarin egy klinikai farmakológiai vizsgálat részeként történő egyidejű alkalmazása során dinamikus egyensúlyi állapotban nem eredményezett a kiindulási értékehez viszonyított klinikailag jelentős változást az INR-értékben, illetve az R- vagy S-warfarin farmakokinetikájában.

Egyéb gyógyszerek hatása a duloxetinre

Antacidák és H₂ antagonisták: A duloxetin alumínium- és magnéziumtartalmú antacidákkal, vagy famotidinnel történő együttadása nem befolyásolta jelentősen a duloxetin 40 mg-os orális dózisa után a felszívódás sebességét vagy mértékét.

CYP1A2 induktorok: A populációs farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a dohányzók duloxetin plazmakoncentrációi majdnem 50%-kal alacsonyabbak, mint a nemdohányzóké.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

A duloxetinnek nem volt hatása a férfiak termékenységére és a nőkre gyakorolt hatás is csak olyan adagoknál volt nyilvánvaló, amelyek anyai toxicitást okoztak.

Terhesség

A duloxetin terhes nőkben történő alkalmazására vonatkozóan nincs elegendő adat. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak ki a duloxetin maximális klinikai expozíciónál alacsonyabb szisztémás expozíciós szintjeinek (AUC) esetében (lásd 5.3 pont).

Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Epidemiológiai adatok arra utaltak, hogy az SSRI-k alkalmazása terhesség ideje alatt, különösen a terhesség késői szakaszában, emelheti az újszülöttkori persistens pulmonalis hypertonia (persistent pulmonary hypertension in the newborn /PPHN/) kockázatát. Bár nem végeztek vizsgálatot a PPHN SNRI-kezeléssel való összefüggését illetően, a hatásmechanizmust számításba véve (a szerotonin visszavétel gátlása), a duloxetin esetén a potenciális kockázat nem zárható ki.

Mint más szerotonerg gyógyszerek esetében is, az újszülöttnél előfordulhatnak gyógyszer elvonási tünetek, ha az anya nem sokkal a szülés előtt szedett duloxetint. A duloxetin megvonási tünetei közé tartozhat a hypotonia, tremor, nyugtalanság, táplálási nehézség, légzési distress és görcsrohamok. Az esetek többsége a születéskor vagy azt követően néhány napon belül történt.

ARICLAIM terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az ebből származó lehetséges előny nagyobb mint a magzatra gyakorolt esetleges kockázat. Nőknek javasolni kell, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a kezelés ideje alatt teherbe esnek vagy ezt tervezik.

Szoptatás

Hat olyan, laktáló betegen végzett vizsgálat alapján, akik nem szoptatták gyermeküket, a duloxetin igen kis mértékben kiválasztódik az anyatejbe. A csecsemők becsült napi adagja az anyai dózis megközelítőleg 0,14%-a (lásd 5.2 pont). Mivel a duloxetin biztonságossága csecsemőkben nem ismeretes, az ARICLAIM szedése szoptatás alatt nem javasolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az ARICLAIM szedációt és szédülést okozhat. A betegeket tájékoztatni kell, hogy amennyiben szedációt vagy szédülést tapasztalnak, kerüljék az esetlegesen veszélyes munkákat, mint a gépjárművezetés vagy gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

Az ARICLAIM-mel kezelt betegeknél a leggyakoribb mellékhatás a hányinger, fejfájás, szájszárazság, aluszékonyság és szédülés volt. Azonban a gyakori mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, általában a kezelés kezdetén jelentkeztek és többségük a terápia folytatása ellenére megszűnt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat a spontán jelentett és a depresszió, generalizált szorongás és diabeteses neuropathiás fájdalom indikációban végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat tartalmazza.

1. táblázat: Mellékhatások

Becsült gyakoriság: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitaferőzések				
		Laryngitis		
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
			Anafilaxiás reakció Túlérzékenység	
Endokrin betegségek és tünetek				
			Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
	Étvágycsökkenés	Hyperglykaemia (különösen diabeteses betegeknél számoltak be róla)	Dehidráció Hyponatraemia SIADH ⁶	
Pszichiátriai kórképek				
	Insomnia Izgatottság Libido csökkenése Szorongás Szokásostól eltérő orgazmus Szokatlan álmok	Szuicid gondolat ^{5,7} Alvászavar Fogcsikorgatás Dezorientáció Apátia	Szuicid viselkedés ^{5,7} Mánia Hallucinációk Agresszió és düh ⁴	

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>				
Fejfájás Aluszékonyság	Szédülés Letargia Tremor Paraesthesia	Myoclonus Akathisia ⁷ Idegesség Figyelemzavar Ízérvészavar Dyskinesia Nyugtalan láb szindróma Nem pihentető alvás	Szerotonin szindróma ⁶ Görcsrohamok ¹ Pszichomotoros nyugtalanság ⁶ Extrapiramidális tünetek ⁶	
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>				
	Homályos látás	Mydriasis Látásromlás	Glaucoma	
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>				
	Tinnitus ¹	Forgó jellegű szédülés Fülfájás		
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>				
	Palpitatio	Tachycardia Supraventricularis arrhythmia, főként pitvarfibrilláció		
<i>Érbetegségek és tünetek</i>				
	Vérnyomás emelkedés ³ Kipirulás	Ájulás ² Magas vérnyomás ^{3,7} Orthostaticus hypotonia ² Hűvös végtagok	Hypertoniás krízis ^{3,6}	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>				
	Ásítózás	Szorító érzés a torokban Orrvérzés		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>				
Hányinger Szájszárazság	Székrekedés Hasmenés Hasi fájdalom Hányás Dyspepsia Flatulencia	Gastrointestinalis vérzés ⁷ Gastroenteritis Eructatio Gastritis Dysphagia	Stomatitis Haematochezia Halitosis Microscopos colitis ⁹	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>				
		Hepatitis ³ Emelkedett májenzim-szintek (ALT, AST, alkalikus foszfatáz) Akut májkárosodás	Májelégtelenség ⁶ Sárgaság ⁶	

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>				
	Fokozott verejtékezés Kiütés	Éjszakai verejtékezés Urticaria Contact dermatitis Hideg verejtékezés Fotoszenzitivitási reakciók Fokozott hajlam a véraláfutásra	Stevens-Johnson szindróma ⁶ Angioneuroticus oedema ⁶	Cutan vasculitis
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>				
	Mozgás-szervi fájdalom Izomgörcs	Izommerevség Izomrángás	Trismus	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>				
	Dysuria Pollakisuria	Vizeletretenció Akadozó vizelés Nocturia Polyuria Gyengébb vizelet-sugár	Szokatlan szagú vizelet	
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>				
	Erectilis dysfunctio Ejakulációs zavar Késleltetett ejakuláció	Nőgyógyászati vérzés Menstruációs zavar Szexuális zavar Herefájdalom	Menopauza tünetei Galactorrhea Hyperprolactinaemia	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>				
	Elesések ⁸ Kimerültség	Mellkasi fájdalom ⁷ Szokatlan érzés Hidegérzet Szomjúság Hidegrázás Rossz közérzet Melegérzet Járászavar		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>				
	Fogyás	Hízás Kreatinin-foszfokináz emelkedése Káliumszint emelkedése	Koleszterinszint emelkedése	

¹ A kezelés abbahagyása után jelentettek görcsrohamot és fülzúgást is.

² Jelentettek orthostatikus hypotoniát és ájulást, különösen a kezelés kezdetén.

³ Lásd 4.4 pont

⁴ Jelentettek agressziót és dühöt, különösen a kezelés kezdetén vagy a kezelés abbahagyása után.

⁵ Öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról szóló eseteket jelentettek a duloxetine-terápia alatt vagy a kezelés megszakítását követő korai időszakban (lásd 4.4 pont).

⁶ A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során jelentett mellékhatások becsült gyakorisága, nem észlelték a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során.

⁷ Statisztikailag nem különbözik szignifikáns mértékben a placebótól.

⁸ Időseknél (≥ 65 év) gyakoribbak voltak az elesések.

⁹ Az összes klinikai vizsgálati adaton alapuló becsült gyakoriság.

c. Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A duloxetin-kezelés leállítása gyakran vezet elvonási tünetekhez, különösen akkor, ha az hirtelen történik. Leggyakrabban szédülést, szenzoros zavarokat (beleértve a paraesthesiát vagy az áramütésszerű érzéseket, különösen a fejben), alvászavart (beleértve az álmatlanságot és élénk álmokat), kimerültséget, aluszékonyságot, nyugtalanságot vagy szorongást, hányingert és/vagy hányást, tremort, fejfájást, izomfájdalmat, ingerlékenységet, hasmenést, fokozott verejtékezést és forgó jellegű szédülést jelentettek.

Az SSRI és SRNI készítményeknél látott tünetek általában enyhék vagy közepesen súlyosak, és önmaguktól megszűnnek, mindazonáltal néhány esetben lehetnek súlyosak és/vagy hosszabb ideig fennállhatnak. Amennyiben a duloxetin-kezelés a továbbiakban nem szükséges, javasolt a duloxetin adagolást fokozatosan csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Diabeteses neuropathiás fájdalomban szenvedő betegek duloxetin-kezelésével kapcsolatban végzett három klinikai vizsgálat 12 hetes akut fázisában a duloxetinnel kezelt betegekben kismértékű, de statisztikailag szignifikáns éhomi vércukorszint-növekedést észleltek. A HbA1c-érték stabil volt mind a duloxetinnel kezelt, mind a placebo-csoportban. Ezen vizsgálatok kiterjesztési fázisában, melyek 52 hétig tartottak, a HbA1c-érték mind a duloxetin-, mind a hagyományos kezelésű csoportban nőtt, azonban az átlagos emelkedés 0,3%-kal nagyobb volt a duloxetinnel kezelt csoportjában. Az éhomi vércukorszint és az összkoleszterinszint is emelkedett kissé a duloxetinnel kezelt betegeknél, míg a hagyományos kezelésű csoportban ezek a laboratóriumi értékek kissé csökkentek.

A duloxetinnel kezelt betegekben észlelt, szívfrekvencia alapján korrigált QT-intervallum nem különbözött a placebóval kezelt betegektől. A duloxetinnel és placebóval kezelt betegek között nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a QT-, PR-, QRS- vagy QTcB-értékekben.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelentettek túladagolásokat 5400 mg-os duloxetin adagokkal, önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinációban. Előfordult néhány halálos kimenetel, elsősorban kombinált túladagolás eseteiben, azonban előfordult önmagában szedett duloxetinnel is, megközelítőleg 1000 mg adag esetében. A túladagolás jelei és tünetei közé tartozott (monoterápiában vagy más gyógyszerekkel kombinálva adott duloxetin esetén) az aluszékonyság, a kóma, a szerotonin szindróma, görcsrohamok, hányás és tachycardia.

A duloxetinnek nincs ismert specifikus antidotuma, azonban ha szerotonin szindróma alakul ki, megfontolható a specifikus kezelés (mint a ciproheptadin és/vagy a testhőmérséklet szabályozása). Szabad légutakat kell biztosítani. Javasolt az EKG és az alapvető életfunkciók monitorozása, valamint a megfelelő tüneti és szupportív kezelés. Gyomormosás végezhető, ha erre a bevétel után rövid idővel mód van, vagy azoknál a betegeknél, akiknek tünetei vannak. A felszívódás korlátozásában az aktív szén hasznos lehet. A duloxetin megoszlási térfogata nagy, és a forszírozott diurézis, a hemoperfúzió vagy a csereperfúzió valószínűleg nem hatásosak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antidepresszánsok. ATC kód: N06AX21

Hatásmechanizmus

A duloxetine egy kombinált szerotonin (5-HT) és noradrenalin (NA) reuptake gátló. Gyengén gátolja a dopamin visszavételt, és nincs szignifikáns affinitása a hisztaminerg, dopaminerg, kolinerg és adrenerg receptorokhoz. A duloxetine dózisfüggő módon növeli a szerotonin és noradrenalin extracelluláris szintjeit az állatok különböző agyi területeiben.

Farmakodinámiás hatások

A duloxetine normalizálta a fájdalomküszöböt a neuropathiás és gyulladásos fájdalom számos preklinikai modelljében, és gyengítette a fájdalomhoz társuló viselkedést a krónikusan fennálló fájdalom egy modelljében. A duloxetine fájdalomcsökkentő hatását a központi idegrendszeri leszálló, fájdalom-gátló pályák serkentésének tulajdonítják.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A duloxetine hatásosságát a diabeteses neuropathiás fájdalom kezelésére 2 randomizált, 12-hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fix dózisú vizsgálatban állapították meg olyan felnőtteknél (22-88 év), akikben a diabeteses neuropathiás fájdalom legalább 6 hónapja állt fent. A major depressziós zavar diagnosztikus kritériumainak megfelelő betegeket kizárták ezekből a vizsgálatokból. Az elsődleges eredményességi mutató a 24-órás átlagos fájdalom hetenkénti átlaga volt, amelyet a betegek naponta feljegyeztek egy 11 pontos Likert-skála alapján.

Mindkét vizsgálatban a duloxetine 60 mg-os naponta egyszeri és 60 mg-os naponta kétszeri adagja szignifikáns mértékben csökkentette a fájdalmat a placebohoz képest. Néhány betegnél a hatás a kezelés első hetében megjelent. A két aktív kezelési csoport átlagos javulása közötti különbség nem volt szignifikáns. A duloxetinnel kezelt betegek mintegy 65%-a számolt be a fájdalom legalább 30%-os csökkenéséről, szemben a placebóval kezelték 40%-ával. A fájdalom legalább 50%-os csökkenésére vonatkozó értékek az előbbi sorrendben rendre 50% és 26% voltak. A klinikai válasz (50% vagy annál nagyobb javulás a fájdalom tekintetében) arányát aszerint értékelték, hogy a betegek tapasztaltak-e álmodást a kezelés során. Az álmodást nem észlelő betegek körében a klinikai válasz a duloxetinnel kezelt betegek 47%-ában jelent meg, a placebóval kezeltéknek pedig 27%-ában. A klinikai válasz gyakorisága az álmodást észlelő betegek körében 60% volt a duloxetinnel kezelték esetén, és 30% a placebóval kezeltékben. Azon betegeknél, akiknél 60 napos kezelés nem eredményezett 30%-os fájdalomcsökkenést, a további kezelés során nem volt várható ezen hatékonysági szint elérése.

Egy nyílt, hosszútávú, nem-kontrollos vizsgálat során azoknál a betegeknél, akik reagáltak napi egyszeri 60 mg ARICLAIM-mel végzett 8 hetes akut kezelésre, a fájdalom csökkenése (melyet a Brief Pain Inventory (BPI) 24-órás átlagos fájdalom adatának változásával mértek) fennmaradt további 6 hónapra.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ARICLAIM vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől diabeteses neuropathiás fájdalom kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A duloxetinnek csak az egyik enantiomerjét alkalmazzák. A duloxetine nagy mértékben metabolizálódik oxidatív enzimek (CYP1A2 és a polimorf CYP2D6) révén, amit konjugáció követ. A duloxetine farmakokinetikája nagy egyéni különbségeket mutat (általában 50-60%), részben a nem, a kor, a dohányzás és a CYP2D6 metabolizációs státusz következtében.

Felszívódás: A duloxetin orális adást követően jól felszívódik, a C_{max} a bevételt követően 6 órával alakul ki. A duloxetin abszolút orális biohasznosulása 32-80% (átlag 50%). Az étkezés 6 órától 10 órára nyújtja a csúskoncentráció kialakulását és kis mértékben (körülbelül 11%) csökkenti a felszívódás mértékét. Ezeknek a változásoknak nincs klinikai jelentősége.

Eloszlás: A duloxetin körülbelül 96%-ban kötődik emberi plazmafehérjékhez. A duloxetin kötődik mind az albuminhoz, mind az alfa-1 savas glikoproteinhez. A fehérjekötődést a vese- vagy májkárosodás nem befolyásolja.

Biotranszformáció: A duloxetin nagy mértékben metabolizálódik, és a metabolitok főleg a vizeletben választódnak ki. A P450D6 és az 1A2 is katalizálja a két fő metabolit, a 4-hidroxiduloxetin glükuronid-konjugátuma, és az 5-hidroxi,6-metoxiduloxetin szulfát-konjugátuma kialakulását. *In vitro* vizsgálatok alapján a duloxetin keringő metabolitjai farmakológiailag inaktívak. A duloxetin farmakokinetikáját nem vizsgálták olyan betegekben, akik CYP2D6 szempontjából gyenge metabolizálók. Néhány adat arra utal, hogy a duloxetin plazmaszintjei magasabbak ezekben a betegekben.

Lebomlás: A duloxetin eliminációs felezési ideje orális alkalmazást követően 8 és 17 óra között van (átlagosan 12 óra). Intravénás adás után a duloxetin plazma clearance-e 22-46 l/óra (átlagosan 36 l/óra). Orális adást követően a duloxetin látszólagos plazma clearance-e 33-261 l/óra (átlagosan 101 l/óra).

Speciális populációk:

Nem: A férfiak és nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (nőknél a látszólagos plazma-clearance kb. 50%-kal alacsonyabb). A clearance átfedése alapján ezek a nemhez kötött farmakokinetikai eltérések nöbetegek esetén nem indokolják alacsonyabb adagok adását.

Életkor: Az idősebb (≥ 65 év) és fiatalabb nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (az időseknél az AUC kb. 25%-kal nő, és a felezési idő kb. 25%-kal hosszabb), azonban ezeknek az eltéréseknek a nagysága nem elégséges ahhoz, hogy dózismódosításra legyen szükség. Általános javaslatként idősök kezelésakor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás: A dialízis kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a duloxetin C_{max} értéke és AUC értékei kétszeresei az egészségeseknek mért értékeknek. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban korlátozottan állnak rendelkezésre a duloxetin farmakokinetikai adatai.

Májkárosodás: A közepesen súlyos májbetegség (Child-Pugh B osztály) befolyásolja a duloxetin farmakokinetikáját. Egészséges egyénnel összehasonlítva a duloxetin látszólagos plazma-clearance-e 79%-kal volt kisebb, a látszólagos terminális felezési idő 2,3-szor volt hosszabb, és az AUC 3,7-szer volt nagyobb a közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek. Enyhe vagy súlyos májelégtelenségben nem vizsgálták a duloxetin és metabolitjainak farmakokinetikáját.

Szoptató anyák: 6 szoptató nőnél (legalább 12 héttel a szülést követően) vizsgálták a duloxetin eloszlását. A duloxetin megtalálható az anyatejben és steady-state koncentrációi a vérben mért értékeknek megközelítőleg egynegyede. Az anyatejben lévő duloxetin mennyisége kb. 7 $\mu\text{g}/\text{nap}$, napi kétszer 40 mg adagolás mellett. A szoptatás nem befolyásolta a duloxetin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A duloxetin a standard vizsgálatok során nem volt genotoxikus és patkányoknál nem volt carcinogén. A patkányokban végzett carcinogenitási vizsgálatban, a májban többmagvú sejteket észleltek egyéb histopathológiai elváltozások nélkül. Az ezt létrehozó mechanizmus és ennek klinikai jelentősége nem ismeretes. A 2 évig duloxetint kapó nőtény egerekben csak nagy adagok esetén (144 mg/kg/nap) nőtt a hepatocelluláris adenoma és carcinoma gyakorisága, de ezt a hepatikus mikroszomális enzimindukció következményének tartották. Az egéren szerzett adatok humán jelentősége nem ismert. A párzás előtt és után, valamint a korai vemhesség ideje alatt duloxetint (45 mg/kg/nap) kapó nőtény

patkányoknál legfeljebb a maximális klinikai expozíciónak megfelelő (AUC) szisztémás expozíciós szint mellett csökkent az anyai táplálék felhasználás és a testsúly, az ösztrusz ciklus megszakadása volt észlelhető, csökkent az élve születés aránya és az utódok túlélése, valamint az utódok növekedési retardációját tapasztalták. Egy nyulakban végzett embriotoxiciási vizsgálatban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti szisztémás expozíciós szint mellett cardiovascularis és csont malformációk magasabb incidenciáját észlelték. Egy másik, a duloxetin előbbtől különböző sóját magasabb adagban alkalmazó vizsgálatban nem észleltek malformációt. A patkányokban végzett prenatális/postnatális toxicitási vizsgálatok során a duloxetin adverz viselkedési hatásokat idézett elő az utódokban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti adagok esetében.

Juvenilis patkányokon végzett vizsgálatok átmeneti neurobehaviorális hatásokat, valamint jelentősen csökkent testtömeget és táplálékfogyasztást, májenzim indukciót és hepatocellularis vakuolizációt mutattak ki 45 mg/ttkg/nap adagnál. A duloxetin általános toxicitási profilja juvenilis patkányoknál hasonló volt ahhoz, amit felnőtt patkányokon tapasztaltak. A mellékhatást nem okozó dózisszintet 20 mg/ttkg/nap értékben állapították meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma:

Hipromellóz
Hipromellóz-acetát-szukcinát
Szacharóz
Cukor szemcsék
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Trietil-citrát

Kapszulahéj:

30 mg:
Zselatin
Nátrium-lauril-szulfát
Titán-dioxid (E171)
Indigokármin (E132)
Ehető zöld jelölőfesték

Ehető zöld jelölőfesték:
Szintetikus fekete vas-oxid (E172)
Szintetikus sárga vas-oxid (E172)
Propilénglikol
Sellak

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban, legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium fóliával lezárt, polivinilklorid (PVC), polietilén (PE) és poliklórtrifluoroetilén (PCTFE) buboréksomagolás.

ARICLAIM 30 mg: 7, 28 és 98 kapszula.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. augusztus 11.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2009. június 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSENEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ARICLAIM 60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Legfeljebb 111 mg szacharóz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula.

A kapszula teste átlátszatlan, zöld színű, '60 mg' jelöléssel, kupakja átlátszatlan, kék színű, '9542' jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Diabeteses perifériás neuropathiás fájdalom kezelésére.

Az ARICLAIM felnőttek kezelésére javallott.

További információkat lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A kezdő és javasolt fenntartó adag 60 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Klinikai vizsgálatokban biztonsági szempontból értékelték a napi egyszeri 60 mg-ot meghaladó, maximum napi 120 mg-os adagokat, egyenlően elosztott dózisokban. A duloxetin plazmakoncentrációja nagymértékű egyéni eltéréseket mutat (lásd 5.2 pont). Ezért egyes, a 60 mg-os adagra nem kielégítően reagáló betegek számára előnyösebb lehet a nagyobb adag alkalmazása.

A kezelésre adott választ 2 hónapos kezelés után kell értékelni. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezdeti válasz nem kielégítő, ezt követően további javulás már nem valószínű.

A terápia hasznosságát rendszeresen (legalább három havonta) újra kell értékelni (lásd 5.1 pont).

Gyermekek

A duloxetin biztonságosságát és hatásosságát diabeteses perifériás neuropathiás fájdalom kezelésében nem vizsgálták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Speciális populációk

Idős betegek

Idős betegeknél önmagában a kor miatt nem javasolt a dózis módosítása. Mindazonáltal, mint minden gyógyszernél, idősök kezelése során elővigyázatossággal kell eljárni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az ARICLAIM-et tilos alkalmazni májkárosodáshoz vezető májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos veseműködési zavar esetén (kreatinin clearance 30-80 ml/perc) az adag módosítása nem szükséges. Az ARICLAIM-et tilos alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <30 ml/min; lásd 4.3 pont).

A kezelés leállítása

Kerülendő a kezelés hirtelen leállítása. Az ARICLAIM-kezelés leállításakor a megvonási tünetek kockázatának csökkentése érdekében a dózist legalább 1-2 hét alatt fokozatosan kell lecsökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Amennyiben tűrhetetlen tünetek jelentkeznek az adag csökkentését vagy a kezelés leállítását követően, megfontolható az előzőleg alkalmazott dózis folytatása. Ezt követően a kezelőorvos csökkentheti az adagot, azonban fokozatosabb mértékben.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az ARICLAIM a nem szelektív, irreverzibilis monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI) kombinációban nem alkalmazható (lásd 4.5 pont).

Májkárosodáshoz vezető májbetegség (lásd 5.2 pont).

Az ARICLAIM CYP1A2 gátlókkal, mint a fluvoxamin, ciprofloxacín vagy enoxacin együttesen nem alkalmazható, mert a kombináció magasabb duloxetin plazmakoncentrációt eredményez (lásd 4.5 pont).

Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance <30 ml/min) (lásd 4.4 pont).

Az ARICLAIM-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban, amely hypertenzív krízis lehetséges kockázatával járhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mánia és görcsrohamok

Az ARICLAIM csak elővigyázatossággal alkalmazható olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében mánia vagy bipoláris zavar diagnózisa és/vagy görcsrohamok szerepelnek.

Mydriasis

Mydriasis előfordulását észlelték duloxetin alkalmazása során, ezért azoknál a betegeknél, akiknek emelkedett a szemnyomása, vagy akiknél fennáll az akut szűk-zugú glaucoma veszélye, az ARICLAIM felírása során elővigyázatosságra van szükség.

Vérnyomás és pulzus

Néhány betegnél a duloxetin-kezeléshez a vérnyomás emelkedése és klinikailag jelentős hypertonia társult. Ez a duloxetin noradrenerg hatásának következménye lehet. Különösen előzetesen fennálló hypertonia esetén jelentettek duloxetin alkalmazásakor hypertenzív krízis eseteket. Ezért ismert hypertonia és/vagy egyéb szívbetegség esetén a vérnyomás megfelelő ellenőrzése javasolt, különösen a kezelés első hónapja alatt. A duloxetint elővigyázatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek az állapotát ronthatja a szívfrekvencia növekedése vagy a vérnyomás emelkedése. Elővigyázatosság szükséges akkor is, ha a duloxetint olyan gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák,

melyek csökkentik a duloxetin lebomlását (lásd 4.5 pont). Megfontolandó az adag csökkentése vagy a kezelés fokozatos leállítása azoknál a betegeknél, akik duloxetin használata mellett tartósan emelkedett vérnyomást észlelnek (lásd 4.8 pont). A duloxetin-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Hemodializált, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin clearance < 30 ml/perc) betegeknél a duloxetin plazmakoncentrációja megemelkedik. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén lásd a 4.3 pontot. Enyhe vagy közepesen súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegekre vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

Szerotonin szindróma

Mint más szerotonerg szerek, úgy a duloxetin-kezelés esetében is előfordulhat egy potenciálisan életveszélyes állapot, a szerotonin szindróma, különösen egyéb szerotonerg szerekkel (beleértve az SSRI-eket, SNRI-eket, triciklikus antidepresszánsokat vagy triptánokat), a szerotonin metabolizmusát gátló szerekkel, mint a MAOI-k, vagy antipszichotikumokkal illetve egyéb dopamin antagonistákkal (melyek befolyásolhatják a szerotonerg neurotranszmitter rendszereket) történő együttadás során (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A szerotonin szindróma tünetei közé tartozhatnak a mentális állapot változásai (pl. agitáció, hallucinációk, kóma), a vegetatív instabilitás (pl. tachycardia, ingadozó vérnyomás, hyperthermia), neuromuszkuláris eltérések (pl. hyperreflexia, koordinációs zavar) és/vagy gastrointesztinális tünetek (pl. hányinger, hányás, hasmenés).

Amennyiben klinikailag indokolt a duloxetinnel és egyéb, olyan szerotonerg szerekkel történő egyidejű kezelés, melyek befolyásolhatják a szerotonerg és/vagy a dopaminerg neurotranszmitter rendszereket, ajánlott a beteg gondos megfigyelése, különösen a kezelés kezdetén és az adagok emelésekor.

Orbáncfű

ARICLAİM-et és orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények egyidejű alkalmazásakor gyakrabban fordulhatnak elő mellékhatások.

Depresszió, szuicid gondolatok és viselkedés

Bár az ARICLAİM javallatai között nem szerepel a depresszió kezelése, a duloxetin antidepresszáns gyógyszerek hatóanyaga is. Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat. Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőkben fokozottabb, mint a placebót szedőkben.

Duloxetin-terápia során is, illetve röviddel a kezelés abbahagyása után szuicid gondolatokkal és szuicid viselkedéssel járó eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont). A kezelőorvos figyelmeztesse a beteget, hogy jelentse, ha bármikor nyomasztó gondolatai vagy érzései vagy depresszív tünetei vannak. Ha az ARICLAİM kezelés ideje alatt agitáció vagy depresszív tünetek alakulnak ki, szakorvoshoz kell fordulni, mivel a depresszió súlyos állapotnak minősül. Amennyiben antidepresszáns gyógyszeres kezelés indítása mellett döntenek, az ARICLAİM fokozatos leépítése javasolt (lásd 4.2 pont).

Alkalmazás gyermekkorban és serdülőkorban, 18 év alatt

ARICLAIM adása nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére. A klinikai vizsgálatok során antidepresszánssal kezelt gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban figyeltek meg szuicid viselkedést (öngyilkossági kísérlet és szuicid gondolatok) és ellenséges magatartást (főként agresszivitás, ellenkezés és indulatosság), mint a placebo-csoportban. Amennyiben a klinikai szükségesség alapján mégis az antidepresszáns-kezelés mellett döntenek, szorosan ellenőrizni kell a beteget a szuicid tünetek megjelenését illetően. Ezenfelül gyermekekben és serdülőkben hiányoznak a hosszú távú biztonságossági adatok a növekedést, az érést, valamint a gondolkodás- és viselkedésbeli fejlődést illetően.

Vérzés

SSRI-k (selective serotonin reuptake inhibitors, szelektív szerotonin reuptake gátlók) és SNRI-k (selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, szelektív szerotonin/noradrenalin reuptake gátlók) (beleértve a duloxetint) alkalmazásával kapcsolatosan vérzési rendellenességeket, például ecchymosis, purpura és gastrointestinalis vérzés előfordulását jelentették. Elővigyázatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akik antikoaguláns és/vagy más olyan gyógyszert szednek, amelyek tudottan befolyásolják a trombocyták működését (pl. nem szteroid gyulladásgátlók vagy acetilszalicilsav), valamint azoknál, akiknek ismert vérzéshajlama van.

Hyponatraemia

Az ARICLAIM alkalmazásakor hyponatraemiás eseteket, köztük olyan eseteket jelentettek, amikor a szérum nátriumszint 110 mmol/l alatti volt. A hyponatraemia oka lehet az elégtelen antidiuretikus hormon szekréciós szindróma (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH). A hyponatraemiás esetek többségéről idős betegeknél számoltak be, különösen akkor, ha a folyadékháztartás egyensúlyának közelmúltban történt változása vagy a folyadékháztartás egyensúlyának változására hajlamosító állapot is fennállt. Hyponatraemia fokozott kockázata esetén, úgy mint időseknél, cirrhotikus vagy dehidrált betegeknél vagy diuretikum kezelés esetén, elővigyázatosság szükséges.

A kezelés leállítása

A kezelés leállításkor gyakoriak az elvonási tünetek, különösen akkor, ha a leállítás hirtelen történik (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatok során a kezelés hirtelen leállításkor észlet nemkívánatos események az ARICLAIM-mel kezelt betegek kb. 45%-ánál és a placebóval kezelt 23%-ánál fordultak elő.

Az SSRI és SNRI készítményeknél tapasztalt elvonási tünetek kockázata több tényezőtől függhet, ide tartozik a kezelés időtartama, a terápiás dózis, és a dózis csökkentésének üteme. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a 4.8 pontban találhatók. A tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak, mindazonáltal néhány esetben súlyosak lehetnek. Többnyire a kezelés elhagyását követő első néhány napon jelentkeznek, azonban nagyon ritkán jeleztek ilyen tüneteket olyan betegeknél is, akik figyelmetlenségből hagytak ki egy adagot. A tünetek általában korlátozottak és többnyire 2 héten belül megszűnnek, bár néhány esetben hosszabb ideig (2-3 hónapig vagy tovább) is fennállhatnak. Ezért tanácsos a duloxetin adagolást legalább 2 hét alatt fokozatosan, a beteg igénye szerint csökkenteni (lásd 4.2 pont).

Akathisia/pszichomotoros nyugtalanság

Duloxetin használatához akathisia kialakulása társult, melyet szubjektíve kellemetlen vagy lehangoló nyugtalanság és mozgáskényszer jellemez, a beteg képtelen nyugodtan ülni vagy állni. Ez leginkább a kezelés első néhány hete alatt fordulhat elő. Ezen tünetek kialakulása esetén az adagolás emelése ártalmas lehet.

Duloxetint tartalmazó gyógyszerek

Néhány indikációban (diabeteses neuropathiás fájdalom kezelése, major depresszív zavar, generalizált szorongás, és stressz-vizeletinkontinencia) a duloxetin különböző kereskedelmi neveken van forgalomban. Kerülni kell egyénél több ilyen készítmény alkalmazását.

Hepatitis/Emelkedett májenzim-aktivitás

Duloxetine alkalmazásakor jelentettek májkárosodást, beleértve a májenzim-aktivitás nagyfokú emelkedését (több, mint a normál érték felső határának tízszerese), hepatitiszt és sárgaságot (lásd 4.8 pont). A legtöbb eset a kezelés első hónapja alatt történt. A májkárosodás túlnyomórészt hepatocellularis típusú volt. Egyéb olyan gyógyszerek szedése esetén, mely májkárosodást okozhatnak, a duloxetine alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Szacharóz

Az ARICLAİM gyomornedv-ellenálló kemény kapszulák szacharózt tartalmaznak. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Monoamino-oxidáz inhibitorok (MAOI): a szerotonin szindróma veszélye miatt a duloxetine a nem szelektív, irreverzibilis monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI-k) kombinációban, illetve a MAOI-kkal történő kezelés abbahagyását követő 14 napon belül nem alkalmazható. A duloxetine felezési ideje alapján legalább 5 napnak kell eltelnie az ARICLAİM-kezelés abbahagyását követően, mielőtt a MAOI kezelést elindítanák (lásd 4.3 pont).

ARICLAİM egyidejű alkalmazása szelektív, reverzibilis MAOI-kkal, mint a moklobemid, nem javasolt (lásd 4.4 pont). A linezolid nevű antibiotikum egy reverzibilis, nem szelektív MAO-gátló, és ARICLAİM -mel kezelt betegeknek nem adható (lásd 4.4 pont).

CYP1A2 inhibitorai: mivel a CYP1A2 szerepet játszik a duloxetine metabolizmusában, a duloxetine erős CYP1A2-inhibitorokkal történő együttadása valószínűleg magasabb duloxetine-koncentrációkat eredményez. Az erős CYP1A2 inhibitor fluvoxamin (100 mg naponta egyszer) megközelítőleg 77%-kal csökkentette a duloxetine látszólagos plazma-clearance-ét és hatszorosára növelte az AUC_{0-t}-t. Ezért az ARICLAİM -et nem szabad együttesen alkalmazni erős CYP1A2-inhibitorokkal, mint amilyen a fluvoxamin (lásd 4.3 pont).

Központi idegrendszerre ható gyógyszerek: A duloxetine és egyéb központi idegrendszerre ható gyógyszerek kombinációjának kockázatát nem vizsgálták módszeresen, kivéve azokat az eseteket, amelyeket ez a pont tartalmaz. Elővigyázatosság javasolt, ha az ARICLAİM -et egyéb, centrálisan ható gyógyszerekkel és hatóanyagokkal kombinációban alkalmazzák, beleértve az alkoholt és szedatív hatású gyógyszereket (pl. benzodiazepineket, morfin hatású szereket, antipszichotikumokat, fenobarbitált, szedatív hatású antihisztaminokat).

Szerotonerg szerek: Ritka esetekben szerotonin szindrómát jelentettek olyan SSRI-t/SNRI-t szedő betegeknél, akik egyidejűleg szerotonerg gyógyszert is kaptak. Elővigyázatosságra van szükség, ha a ARICLAİM-et együtt adják szerotonerg szerekkel, pl. SSRI-kkel, SNRI-kkel, triciklikus antidepresszánsokkal, pl. klomipraminnal vagy amitriptilinnel, MAO-gátlókkal, mint a moklobemid vagy linezolid, orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) vagy triptánokkal, tramadollal, petidinnel és triptofánnal (lásd 4.4 pont).

Duloxetine hatása egyéb gyógyszerekre

CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek: A CYP1A2 szubsztrátjának, a teofillinnek a farmakokinetikáját a duloxetine egyidejű adása (naponta kétszer 60 mg) nem változtatta meg szignifikáns módon.

CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek: A duloxetine közepes mértékben gátolja a CYP2D6-t. Napi kétszer 60 mg duloxetine és dezipramin (mely CYP2D6-szubsztrát) egyszeri adagjának együttes alkalmazásakor a dezipramin AUC-értéke háromszorosára nőtt. A duloxetine együttadása (40 mg naponta kétszer) 71%-kal növeli a tolterodin (2 mg naponta kétszer) egyensúlyi AUC-jét, de nem befolyásolja az aktív 5-hidroxi metabolit farmakokinetikáját, és dózismódosítás nem javasolt. Elővigyázatosságra van szükség a főként CYP2D6 által metabolizálódó gyógyszereknek (risperidon, triciklikus antidepresszánsok, mint a nortriptilin, amitriptilin és imipramin) a duloxetinnel történő

együttadásakor, különösen akkor, ha szűk a terápiás tartományuk (mint a flekainid, propafenon és metoprolol).

Orális fogamzásgátlók és egyéb szteroidok: *In vitro* vizsgálatok eredményei szerint a duloxetin nem indukálja a CYP3A katalitikus aktivitását. Specifikus *in vivo* gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Véralvadásgátlók és thrombocyta-aggregáció gátlók: Duloxetin és orális véralvadásgátlók vagy thrombocyta-aggregáció gátlók kombinációjakor a vérzés esetlegesen emelkedett kockázata miatt (mely farmakodinámiás interakciónak tulajdonítható) elővigyázatosságra van szükség. Ezenfelül beszámoltak az INR-értékek növekedéséről, amikor a duloxetint warfarinnal kezelt betegnél alkalmazták egyidejűleg. Mindazonáltal egészséges önkénteseknél a duloxetin és warfarin egy klinikai farmakológiai vizsgálat részeként történő egyidejű alkalmazása során dinamikus egyensúlyi állapotban nem eredményezett a kiindulási értékehez viszonyított klinikailag jelentős változást az INR-értékben, illetve az R- vagy S-warfarin farmakokinetikájában.

Egyéb gyógyszerek hatása a duloxetinre

Antacidák és H₂ antagonisták: A duloxetin alumínium- és magnéziumtartalmú antacidákkal, vagy famotidinnel történő együttadása nem befolyásolta jelentősen a duloxetin 40 mg-os orális dózisa után a felszívódás sebességét vagy mértékét.

CYP1A2 induktorok: A populációs farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a dohányzók duloxetin plazmakoncentrációi majdnem 50%-kal alacsonyabbak, mint a nemdohányzóké.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

A duloxetinnek nem volt hatása a férfiak termékenységére és a nőkre gyakorolt hatás is csak olyan adagoknál volt nyilvánvaló, amelyek anyai toxicitást okoztak.

Terhesség

A duloxetin terhes nőkben történő alkalmazására vonatkozóan nincs elegendő adat. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak ki a duloxetin maximális klinikai expozíciónál alacsonyabb szisztémás expozíciós szintjeinek (AUC) esetében (lásd 5.3 pont).

Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Epidemiológiai adatok arra utaltak, hogy az SSRI-k alkalmazása terhesség ideje alatt, különösen a terhesség késői szakaszában, emelheti az újszülöttkori persistens pulmonalis hypertonia (persistent pulmonary hypertension in the newborn /PPHN/) kockázatát. Bár nem végeztek vizsgálatot a PPHN SNRI-kezeléssel való összefüggését illetően, a hatásmechanizmust számításba véve (a szerotonin visszavétel gátlása), a duloxetin esetén a potenciális kockázat nem zárható ki.

Mint más szerotonerg gyógyszerek esetében is, az újszülöttnél előfordulhatnak gyógyszer elvonási tünetek, ha az anya nem sokkal a szülés előtt szedett duloxetint. A duloxetin megvonási tünetei közé tartozhat a hypotonia, tremor, nyugtalanság, táplálási nehézség, légzési distress és görcsrohamok. Az esetek többsége a születéskor vagy azt követően néhány napon belül történt.

ARICLAIM terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az ebből származó lehetséges előny nagyobb, mint a magzatra gyakorolt esetleges kockázat. Nőknek javasolni kell, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a kezelés ideje alatt teherbe esnek vagy ezt tervezik.

Szoptatás

Hat olyan, laktáló betegen végzett vizsgálat alapján, akik nem szoptatták gyermeküket, a duloxetin igen kis mértékben kiválasztódik az anyatejbe. A csecsemők becsült napi adagja az anyai dózis megközelítőleg 0,14%-a (lásd 5.2 pont). Mivel a duloxetin biztonságossága csecsemőkben nem ismeretes, az ARICLAIM szedése szoptatás alatt nem javasolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Az ARICLAIM szedációt és szédülést okozhat. A betegeket tájékoztatni kell, hogy amennyiben szedációt vagy szédülést tapasztalnak, kerüljék az esetlegesen veszélyes munkákat, mint a gépjárművezetés vagy gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

Az ARICLAIM-mel kezelt betegeknél a leggyakoribb mellékhatás a hányinger, fejfájás, szájszárazság, aluszékonyság és szédülés volt. Azonban a gyakori mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, általában a kezelés kezdetén jelentkeztek és többségük a terápia folytatása ellenére megszűnt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat a spontán jelentett és a depresszió, generalizált szorongás és diabeteses neuropathiás fájdalom indikációban végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat tartalmazza.

1. táblázat: Mellékhatások

Becsült gyakoriság: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</i>				
		Laryngitis		
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>				
			Anafilaxiás reakció Túlérzékenység	
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>				
			Hypothyreosis	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>				
	Étvágycsökkenés	Hyperglykaemia (különösen diabeteses betegeknél számoltak be róla)	Dehidráció Hyponatraemia SIADH ⁶	
<i>Pszichiátriai kórképek</i>				
	Insomnia Izgatottság Libido csökkenése Szorongás Szokásostól eltérő orgazmus Szokatlan álmok	Szuicid gondolat ^{5,7} Alvászavar Fogcsikorgatás Dezorientáció Apátia	Szuicid viselkedés ^{5,7} Mánia Hallucinációk Agresszió és düh ⁴	

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>				
Fejfájás Aluszékonyság	Szédülés Letargia Tremor Paraesthesia	Myoclonus Akathisia ⁷ Idegesség Figyelemzavar Ízérvészavar Dyskinesia Nyugtalan láb szindróma Nem pihentető alvás	Szerotonin szindróma ⁶ Görcsrohamok ¹ Pszichomotoros nyugtalanság ⁶ Extrapiramidális tünetek ⁶	
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>				
	Homályos látás	Mydriasis Látásromlás	Glaucoma	
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>				
	Tinnitus ¹	Forgó jellegű szédülés Fülfájás		
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>				
	Palpitatio	Tachycardia Supra-ventricularis arrhythmia, főként pitvarfibrilláció		
<i>Érbetegségek és tünetek</i>				
	Vérnyomás emelkedés ³ Kipirulás	Ájulás ² Magas vérnyomás ^{3,7} Orthostatikus hypotonia ² Húvós végtagok	Hypertoniás krízis ^{3,6}	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>				
	Ásítózás	Szorító érzés a torokban Orrvérzés		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>				
Hányinger Szájszárazság	Székrekedés Hasmenés Hasi fájdalom Hányás Dyspepsia Flatulencia	Gastrointestinalis vérzés ⁷ Gastroenteritis Eructatio Gastritis Dysphagia	Stomatitis Haematochezia Halitosis Microscopos colitis ⁹	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>				
		Hepatitis ³ Emelkedett májenzim-szintek (ALT, AST, alkalikus foszfatáz) Akut májkárosodás	Májelgtelenség ⁶ Sárgaság ⁶	

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>				
	Fokozott verejtékezés Kiütés	Éjszakai verejtékezés Urticaria Contact dermatitis Hideg verejtékezés Fotoszenzitivitási reakciók Fokozott hajlam a véraláfutásra	Stevens-Johnson szindróma ⁶ Angioneuroticus oedema ⁶	Cutan vasculitis
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>				
	Mozgás-szervi fájdalom Izomgörcs	Izommerevség Izomrángás	Trismus	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>				
	Dysuria Pollakisuria	Vizeletretenció Akadozó vizelet Nocturia Polyuria, Gyengébb vizelet-sugár	Szokatlan szagú vizelet	
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>				
	Erectilis dysfunctio Ejakulációs zavar Késleltetett ejakuláció	Nőgyógyászati vérzés Menstruációs zavar Szexuális zavar Herefájdalom	Menopauza tünetei Galactorrhea Hyperprolactinaemia	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>				
	Elesések ⁸ Kimerültség	Mellkasi fájdalom ⁷ Szokatlan érzés Hidegérzet Szomjúság Hidegrázás Rossz közérzet Melegérzet Járászavar		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>				
	Fogyás	Hízás Kreatinin-foszfokináz emelkedése Káliumszint emelkedése	Koleszterinszint emelkedése	

¹ A kezelés abbahagyása után jelentettek görcsrohamot és fülzúgást is.

² Jelentettek orthostatikus hypotoniát és ájulást, különösen a kezelés kezdetén.

³ Lásd 4.4 pont

⁴ Jelentettek agressziót és dühöt, különösen a kezelés kezdetén vagy a kezelés abbahagyása után.

⁵ Öngyilkossági gondolatokról és öngyilkos magatartásról szóló eseteket jelentettek a duloxetine-terápia alatt vagy a kezelés megszakítását követő korai időszakban (lásd 4.4 pont).

⁶ A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során jelentett mellékhatások becsült gyakorisága, nem észlelték a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során.

⁷ Statisztikailag nem különbözik szignifikáns mértékben a placebótól.

⁸ Időseknél (≥ 65 év) gyakoribbak voltak az elesések.

⁹ Az összes klinikai vizsgálati adaton alapuló becsült gyakoriság.

c. Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A duloxetine-kezelés leállítása gyakran vezet elvonási tünetekhez, különösen akkor, ha az hirtelen történik. Leggyakrabban szédülést, szenzoros zavarokat (beleértve a paraesthesiát vagy az áramütésszerű érzéseket, különösen a fejben), alvászavart (beleértve az álmatlanságot és élénk álmokat), kimerültséget, aluszékonyságot, nyugtalanságot vagy szorongást, hányingert és/vagy hányást, tremort, fejfájást, izomfájdalmat, ingerlékenységet, hasmenést, fokozott verejtékezést és forgó jellegű szédülést jelentettek.

Az SSRI és SRNI készítményeknél látott tünetek általában enyhék vagy közepesen súlyosak, és korlátozottak, mindazonáltal néhány esetben lehetnek súlyosak és/vagy hosszabb ideig fennállhatnak. Amennyiben a duloxetine-kezelés a továbbiakban nem szükséges, javasolt a duloxetine adagolást fokozatosan csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Diabeteses neuropathiás fájdalomban szenvedő betegek duloxetine-kezelésével kapcsolatban végzett három klinikai vizsgálat 12 hetes akut fázisában a duloxetinnel kezelt betegekben kismértékű, de statisztikailag szignifikáns éhomi vércukorszint-növekedést észleltek. A HbA1c-érték stabil volt mind a duloxetinnel kezelt, mind a placebo-csoportban. Ezen vizsgálatok kiterjesztési fázisában, melyek 52 hétig tartottak, a HbA1c-érték mind a duloxetine- mind a hagyományos kezelésű csoportban nőtt, azonban az átlagos emelkedés 0,3%-kal nagyobb volt a duloxetinnel kezelt csoportjában. Az éhomi vércukorszint és az összkoleszterinszint is emelkedett kissé a duloxetinnel kezelt betegeknél, míg a hagyományos kezelésű csoportban ezek a laboratóriumi értékek kissé csökkentek.

A duloxetinnel kezelt betegekben észlelt, szívfrekvencia alapján korrigált QT-intervallum nem különbözött a placebóval kezelt betegektől. A duloxetinnel és placebóval kezelt betegek között nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a QT-, PR-, QRS- vagy QTcB-értékekben.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelentettek túlادagolásokat 5400 mg-os duloxetine adagokkal, önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinációban. Előfordult néhány halálos kimenetel, elsősorban kombinált túlادagolás eseteiben, azonban előfordult önmagában szedett duloxetinnel is, megközelítőleg 1000 mg adag esetében. A túlادagolás jelei és tünetei közé tartozott (monoterápiában vagy más gyógyszerekkel kombinálva adott duloxetine esetén) az aluszékonyság, a kóma, a szerotonin szindróma, görcsrohamok, hányás és tachycardia.

A duloxetinnek nincs ismert specifikus antidotuma, azonban ha szerotonin szindróma alakul ki, megfontolható a specifikus kezelés (mint a ciproheptadin és/vagy a testhőmérséklet szabályozása). Szabad légutakat kell biztosítani. Javasolt az EKG és az alapvető életfunkciók monitorozása, valamint a megfelelő tüneti és szupportív kezelés. Gyomormosás végezhető, ha erre a bevétel után rövid idővel mód van, vagy azoknál a betegeknél, akiknek tünetei vannak. A felszívódás korlátozásában az aktív szén hasznos lehet. A duloxetine megoszlási térfogata nagy, és a forszirozott diurézis, a hemoperfúzió vagy a csereperfúzió valószínűleg nem hatásosak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antidepresszánsok, ATC kód: N06AX21.

Hatásmechanizmus

A duloxetine egy kombinált szerotonin (5-HT) és noradrenalin (NA) reuptake gátló. Gyengén gátolja a dopamin visszavételt, és nincs szignifikáns affinitása a hisztaminerg, dopaminerg, kolinerg és adrenerg receptorokhoz. A duloxetine dózisfüggő módon növeli a szerotonin és noradrenalin extracelluláris szintjeit az állatok különböző agyi területeiben.

Farmakodinámiás hatások

A duloxetine normalizálta a fájdalomküszöböt a neuropathiás és gyulladásos fájdalom számos preklinikai modelljében, és gyengítette a fájdalomhoz társuló viselkedést a krónikusan fennálló fájdalom egyik modelljében. A duloxetine fájdalomcsökkentő hatását a központi idegrendszeri leszálló, fájdalom-gátló pályák serkentésének tulajdonítják.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A duloxetine hatásosságát a diabeteses neuropathiás fájdalom kezelésére 2 randomizált, 12-hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fix dózisú vizsgálatban állapították meg olyan felnőtteknél (22-88 év), akikben a diabeteses neuropathiás fájdalom legalább 6 hónapja állt fent. A major depressziós zavar diagnosztikus kritériumainak megfelelő betegeket kizárták ezekből a vizsgálatokból. Az elsődleges eredményességi mutató a 24-órás átlagos fájdalom hetenkénti átlaga volt, amelyet a betegek naponta feljegyeztek egy 11 pontos Likert-skála alapján.

Mindkét vizsgálatban a duloxetine 60 mg-os naponta egyszeri és 60 mg-os naponta kétszeri adagja szignifikáns mértékben csökkentette a fájdalmat a placebohoz képest. Néhány betegnél a hatás a kezelés első hetében megjelent. A két aktív kezelési csoport átlagos javulása közötti különbség nem volt szignifikáns. A duloxetinnel kezelt betegek mintegy 65%-a számolt be a fájdalom legalább 30%-os csökkenéséről, szemben a placebóval kezelték 40%-ával. A fájdalom legalább 50%-os csökkenésére vonatkozó értékek az előbbi sorrendben rendre 50% és 26% voltak. A klinikai válasz (50% vagy annál nagyobb javulás a fájdalom tekintetében) arányát aszerint értékelték, hogy a betegek tapasztaltak-e álmoságot a kezelés során. Az álmoságot nem észlelő betegek körében a klinikai válasz a duloxetinnel kezelt betegek 47%-ában jelent meg, a placebóval kezeltéknek pedig 27%-ában. A klinikai válasz gyakorisága az álmoságot észlelő betegek körében 60% volt a duloxetinnel kezelték esetén, és 30% a placebóval kezeltékben. Azon betegeknél, akiknél 60 napos kezelés nem eredményezett 30%-os fájdalomcsökkenést, a további kezelés során nem volt várható ezen hatékonysági szint elérése.

Egy nyílt, hosszútávú, nem-kontrollos vizsgálat során azoknál a betegeknél, akik reagáltak napi egyszeri 60 mg ARICLAIM-mel végzett 8 hetes akut kezelésre, a fájdalom csökkenése (melyet a Brief Pain Inventory (BPI) 24-órás átlagos fájdalom adatának változásával mértek) fennmaradt további 6 hónapra.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ARICLAIM vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől diabeteses neuropathiás fájdalom kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A duloxetinnek csak az egyik enantiomerjét alkalmazzák. A duloxetine nagy mértékben metabolizálódik oxidatív enzimek (CYP1A2 és a polimorf CYP2D6) révén, amit konjugáció követ. A duloxetine farmakokinetikája nagy egyéni különbségeket mutat (általában 50-60%), részben a nem, a kor, a dohányzás és a CYP2D6 metabolizációs státusz következtében.

Felszívódás: A duloxetin orális adást követően jól felszívódik, a C_{max} a bevételt követően 6 órával alakul ki. A duloxetin abszolút orális biohasznosulása 32-80% (átlag 50%). Az étkezés 6 órától 10 órára nyújtja a csúskoncentráció kialakulását és kis mértékben (körülbelül 11%) csökkenti a felszívódás mértékét. Ezeknek a változásoknak nincs klinikai jelentősége.

Eloszlás: A duloxetin körülbelül 96%-ban kötődik emberi plazmafehérjékhez. A duloxetin kötődik mind az albuminhoz, mind az alfa-1 savas glikoproteinhez. A fehérjekötődést a vese- vagy májkárosodás nem befolyásolja.

Biotranszformáció: A duloxetin nagy mértékben metabolizálódik, és a metabolitok főleg a vizeletben választódnak ki. A P450D6 és az 1A2 is katalizálja a két fő metabolit, a 4-hidroxiduloxetin glükuronid-konjugátuma, és az 5-hidroxi,6-metoxiduloxetin szulfát-konjugátuma kialakulását. *In vitro* vizsgálatok alapján a duloxetin keringő metabolitjai farmakológiailag inaktívak. A duloxetin farmakokinetikáját nem vizsgálták olyan betegekben, akik CYP2D6 szempontjából gyenge metabolizálók. Néhány adat arra utal, hogy a duloxetin plazmaszintjei magasabbak ezekben a betegekben.

Lebomlás: A duloxetin eliminációs felezési ideje orális alkalmazást követően 8 és 17 óra között van (átlagosan 12 óra). Intravénás adás után a duloxetin plazma clearance-e 22-46 l/óra (átlagosan 36 l/óra). Orális adást követően a duloxetin látszólagos plazma clearance-e 33-261 l/óra (átlagosan 101 l/óra).

Speciális populációk:

Nem: A férfiak és nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (nőknél a látszólagos plazma-clearance kb. 50%-kal alacsonyabb). A clearance tartomány átfedése alapján ezek a nemhez kötött farmakokinetikai eltérések nem indokolják nőbetegek esetén nem indokolják alacsonyabb adagok adását.

Életkor: Az idősebb (≥ 65 év) és fiatalabb nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (az időseknél az AUC kb. 25%-kal nő, és a felezési idő kb. 25%-kal hosszabb), azonban ezeknek az eltéréseknek a nagysága nem elégséges ahhoz, hogy dózismódosításra legyen szükség. Általános javaslatként idősek kezelésakor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás: A dialízis kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a duloxetin C_{max} értéke és AUC értékei kétszeresei az egészségeseknek mért értékeknek. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban korlátozottan állnak rendelkezésre a duloxetin farmakokinetikai adatai.

Májkárosodás: A közepesen súlyos májbetegség (Child-Pugh B osztály) befolyásolja a duloxetin farmakokinetikáját. Egészséges egyénnel összehasonlítva a duloxetin látszólagos plazma clearance-e 79%-kal volt kisebb, a látszólagos felezési idő 2,3-szor volt hosszabb, és az AUC 3,7-szer volt nagyobb a közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek. Enyhe vagy súlyos májelégtelenségben nem vizsgálták a duloxetin és metabolitjainak farmakokinetikáját.

Szoptató anyák: 6 szoptató nőnél (legalább 12 héttel a szülést követően) vizsgálták a duloxetin eloszlását. A duloxetin megtalálható az anyatejben és steady-state koncentrációi a vérben mért értékeknek megközelítőleg egy negyede. Az anyatejben lévő duloxetin mennyisége kb. 7 $\mu\text{g}/\text{nap}$, napi kétszer 40 mg adagolás mellett. A szoptatás nem befolyásolta a duloxetin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A duloxetin a standard vizsgálatok során nem volt genotoxikus és patkányoknál nem volt carcinogén. A patkányokban végzett carcinogenitási vizsgálatban, a májban többmagvú sejteket észleltek egyéb histopathológiai elváltozások nélkül. Az ezt létrehozó mechanizmus és ennek klinikai jelentősége nem ismeretes. A 2 évig duloxetint kapó nőstény egerekben csak nagy adagok esetén (144 mg/kg/nap) nőtt a hepatocelluláris adenoma és carcinoma gyakorisága, de ezt a hepatikus mikroszomális enzimindukció következményének tartották. Az egéren szerzett adatok humán jelentősége nem ismert.

A párzás előtt és után, valamint a korai vemhesség ideje alatt duloxetint (45 mg/kg/nap) kapó nőtény patkányoknál legfeljebb a maximális klinikai expozíciónak megfelelő (AUC) szisztémás expozíciós szint mellett csökkent az anyai táplálék felhasználás és a testsúly, az ösztroz ciklus megszakadása volt észlelhető, csökkent az élve születés aránya és az utódok túlélése, valamint az utódok növekedési retardációját tapasztalták. Egy nyulakban végzett embriotoxiciási vizsgálatban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti szisztémás expozíciós szint mellett cardiovascularis és csont malformációk magasabb incidenciáját észlelték. Egy másik, a duloxetin előbbtől különböző sóját magasabb adagban alkalmazó vizsgálatban nem észleltek malformációt. A patkányokban végzett prenatális/postnatális toxicitási vizsgálatok során a duloxetin adverz viselkedési hatásokat idézett elő az utódokban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti adagok esetében.

Juvenilis patkányokon átmeneti neurobehaviorális hatásokat, valamint jelentősen csökkent testtömeget és táplálékfogyasztást, májenzim indukciót és hepatocellularis vakuolizációt figyeltek meg 45 mg/ttkg/nap adagnál. A duloxetin általános toxicitási profilja juvenilis patkányoknál hasonló volt ahhoz, amit felnőtt patkányokon tapasztaltak. A mellékhatást nem okozó dózisszintet 20 mg/ttkg/nap értékben állapították meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma:

Hipromellóz
Hipromellóz-acetát-szukcinát
Szacharóz
Cukor szemcsék
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Trietil-citrát

Kapszulahéj:

60 mg:
Zselatin
Nátrium-lauril-szulfát
Titán-dioxid (E171)
Indigokármin (E132)
Sárga vas-oxid (E172)
Ehető fehér jelölőfesték

Ehető fehér jelölőfesték:
Titán-dioxid (E171)
Propilénglikol
Sellak
Povidon

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban, legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium fóliával lezárt, polivinilklorid (PVC), polietilén (PE) és poliklórtetrafluoroetilén (PCTFE) buboréksomagolás.

ARICLAIM 60 mg: 28 és 98 kapszula.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. augusztus 11.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2009. június 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSENEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Lilly SA
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spanyolország

B FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ A 30 MG-OS GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULÁKHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ARICLAIM 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVABBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/283/008 (7 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)
EU/1/04/283/009 (28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)
EU/1/04/283/010 (98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ARICLAIM 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

ARICLAIM 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ A 60 MG-OS GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULÁKHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ARICLAIM 60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/283/011 (28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)

EU/1/04/283/012 (98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ARICLAIM 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

ARICLAIM 60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

ARICLAİM 30 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

ARICLAİM 60 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

duloxetin (hidroklorid formájában)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ARICLAİM és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ARICLAİM szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az ARICLAİM-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ARICLAİM-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ARICLAİM és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ARICLAİM duloxetin hatóanyagot tartalmaz. Az ARICLAİM növeli a szerotonin és a noradrenalin szintjét az idegrendszerben.

Az ARICLAİM-et felnőttek diabéteszes neuropátiás fájdalomának kezelésére használják (melyet gyakran égő, szúró, sajgó, hasogató vagy tompa jellegű, illetve áramütéshez hasonló jellegűnek írnak le). Előfordulhat érzéskiesés az érintett területen, vagy az olyan érzések, mint az érintés, hő, hideg vagy nyomás fájdalmasak lehetnek.

Diabéteszes neuropátiás fájdalom esetén eltelhet néhány hét addig, amíg Ön jobban érzi magát. Beszéljen kezelőorvosával, ha 2 hónap elteltével nem érzi jobban magát.

2. Tudnivalók az ARICLAİM szedése előtt

NE szedje az ARICLAİM-et, ha:

- allergiás a duloxetinre vagy gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére
- májbetegsége van
- súlyos vesebetegsége van
- monoamino-oxidáz-gátló (MAOI) hatóanyagú gyógyszert szed vagy szedett az elmúlt 14 napban (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az ARICLAİM” című pontot)
- fluvoxamint (általában depresszió kezelésére használják), ciprofloxacint vagy enoxacint (bizonyos fertőzések kezelésére használják) szed
- egyéb duloxetint tartalmazó gyógyszereket szed (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az ARICLAİM” című pontot).

Beszéljen kezelőorvosával, ha magas vérnyomása vagy szívbetegsége van. Kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy szedhet-e ARICLAİM-et.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A következőkben olyan okokat sorolunk fel, ami miatt az ARICLAIM esetleg nem alkalmas Önnek. Az ARICLAIM szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- depresszió elleni gyógyszereket szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és az ARICLAIM”)
- orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményt szed
- vesebetegsége van
- voltak görcsrohamai
- mániában szenvedett
- bipoláris zavarban szenved
- olyan szembetegsége van, mint például a glaukóma (emelkedett szembelnyomás) bizonyos fajtái
- vérzéses rendellenesség szerepel a kórtörténetében (hajlamos véraláfutás kialakulására)
- fennáll Önnél az alacsony nátriumszint kockázata (pl. ha vízhajtókat szed, különösen idősebb korban)
- egyéb olyan gyógyszert szed, mely májkárosodást okozhat
- egyéb duloxetint tartalmazó gyógyszereket szed (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az ARICLAIM” című pontot)

Az ARICLAIM okozhat nyugtalanságot vagy a nyugodt ülésre vagy állásra való képtelenséget. Értesítse kezelőorvosát, ha ezt tapasztalja.

Öngyilkossági gondolatok és depressziójának vagy szorongásos betegségének súlyosbodása

Bár az ARICLAIM javallatai között nem szerepel a depresszió kezelése, a duloxetin antidepresszáns gyógyszerek hatóanyaga. Ha Ön depresszióval és/vagy szorongással járó betegségben szenved, előfordulhatnak önkárosító vagy öngyilkos gondolatai. Ezek gyakoribbak lehetnek az antidepresszáns kezelés kezdeti szakaszában, mert ezeknél a gyógyszereknél a hatás kialakulásához időre van szükség. Ez általában két hét, de olykor hosszabb időbe is telhet.

Nagyobb valószínűséggel lehetnek ilyen gondolatai, ha:

- korábban voltak már öngyilkossági vagy önkárosító gondolatai
- Ön egy fiatal felnőtt. Klinikai vizsgálatokból származó információk szerint az antidepresszánsokkal kezelt, pszichiátriai betegségben szenvedő fiatal felnőttek (25 évnél fiatalabbak) esetén magasabb az öngyilkos magatartás kialakulásának veszélye.

Ha bármikor önkárosító vagy öngyilkossági gondolatai támadnak, azonnal keresse fel kezelőorvosát, vagy menjen kórházba.

Hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol depressziójáról vagy szorongásos betegségéről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a betegtájékoztatót. Megkérheti őket, hogy közöljék Önnel, ha úgy gondolják, hogy depressziója, vagy szorongása súlyosbodott, vagy ha az Ön magatartásában bekövetkező változások aggasztóak.

Gyermekek és 18 év alatti serdülők

Az ARICLAIM adása általában nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére. Tisztában kell lennie azzal is, hogy ilyen típusú gyógyszerrel kezelt gyermekeknél és serdülőknél nagyobb a kockázata olyan mellékhatásoknak, mint az öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, ellenséges viselkedés (főként agresszivitás, ellenkezés és indulatosság). Ennek ellenére kezelőorvosa felírhat ARICLAIM-et 18 éves kor alatti beteg részére, ha úgy gondolja, hogy ez szolgálja legjobban a beteg érdekét. Ha a kezelőorvos 18 évesnél fiatalabb gyermekének rendelte az ARICLAIM-et, menjen vissza hozzá, amennyiben a fent említettekkel kapcsolatban kérdései merülnek fel. Tudassa a kezelőorvossal, amennyiben 18 évesnél fiatalabb gyermekénél az ARICLAIM szedése során a fent leírt tünetek bármelyike megjelenik vagy rosszabbodik. Gyermekeknél és serdülőknél nem bizonyított az ARICLAIM hosszú távú biztonságossága a növekedést, az érést, valamint a gondolkodás- és a viselkedésbeli fejlődést illetően.

Egyéb gyógyszerek és az ARICLAIM

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Az ARICLAIM hatóanyaga, a duloxetin, más gyógyszerekben is megtalálható, melyek egyéb betegségek kezelésére szolgálnak:

- depresszió, szorongás és a vizelet elcsepegése (inkontinencia)
Kerülni kell egynél több ilyen készítmény alkalmazását. Ha szed más duloxetin-tartalmú gyógyszert, beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy az ARICLAİM-et szedheti-e más gyógyszerekkel együtt.

Kezelőorvosával történt megbeszélés nélkül ne hagyja abba vagy kezdje el semmilyen gyógyszer szedését, a vény nélkül kaphatókét vagy gyógynövénytartalmúakét sem.

Azt is közölje kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

Monoamino-oxidáz-gátlók (MAOI): Nem szedheti az ARICLAİM-et monoamino-oxidáz gátlónak (MAOI) nevezett antidepresszáns gyógyszerrel együtt, vagy annak leállítását követően 14 napon belül. MAOI-k közé tartozik pl. a moklobemid (egy depresszió elleni készítmény) és a linezolid (egy antibiotikum). Súlyos, vagy akár életet veszélyeztető mellékhatásokhoz vezethet, ha a MAOI-t számos vényköteles gyógyszerrel, közöttük az ARICLAİM-mel együtt szedi. Legalább 14 napot kell várnia a MAOI szedésének abbahagyását követően, mielőtt az ARICLAİM-et szedheti. Az ARICLAİM leállítása után 5 napot kell várni, hogy a MAOI szedését elkezdhesse.

Álmosságot okozó gyógyszerek: Ezek közé tartoznak a kezelőorvos által felírt gyógyszerek, mint benzodiazepinek, erős fájdalomcsillapítók, antipszichotikumok, fenobarbitál és antihisztaminok.

Szerotonin szintet növelő gyógyszerek: Triptánok, tramadol, triptofán, bizonyos depresszió elleni gyógyszerek: SSRI-k (pl. paroxetin és fluoxetin), SNRI-k (mint a venlafaxin), triciklikus antidepresszánsok (pl. klomipramin, amitriptilin), petidin, orbáncfű és MAOI-k (mint a moklobemid és linezolid). Ezek a gyógyszerek fokozzák a mellékhatások kockázatát; ha szokatlan tüneteket észlel ezen gyógyszerek és az ARICLAİM együttes szedése alatt, keresse fel kezelőorvosát.

Szájon át szedhető véralvadásgátlók vagy a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszerek: olyan gyógyszereket, amelyek hígítják a vért vagy gátolják a véralvadást. Ezek a készítmények növelhetik a vérzés kockázatát.

Az ARICLAİM egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

Az ARICLAİM bevehető étkezés közben és attól függetlenül is. Óvatosnak kell lennie, ha az ARICLAİM szedése alatt alkoholt fogyaszt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Közölje kezelőorvosával, ha az ARICLAİM szedése alatt teherbe esik, vagy terhességet tervez. Csak akkor szedjen ARICLAİM-et, ha előzetesen megbeszélte kezelőorvosával a kezelés lehetséges előnyeit és a magzatra gyakorolt mindenféle lehetséges kockázatot.

Bizonyosodjon meg róla, hogy a szülésznő és/vagy a kezelőorvos tud arról, hogy Ön ARICLAİM-et szed. Ha terhesség alatt szedik, az ehhez hasonló gyógyszerek (ún. SSRI-k) növelhetik egy perzisztens pulmonális hipertóniának (tartósan magas vérnyomás a tüdő ereiben – PPHN) nevezett súlyos állapot kockázatát, ami az újszülöttnél gyorsabb légzést és elkékülést okoz. Ezek a tünetek általában a születés utáni első 24 órában kezdődnek. Amennyiben ez előfordul az Ön gyermekével, azonnal szóljon a szülésznőnek és/vagy kezelőorvosának.

Ha a terhesség vége körüli időszakban ARICLAİM-et szed, gyermekénél felléphetnek bizonyos tünetek a szülés után. Ezek a tünetek általában a születéskor vagy az azt követő néhány napon belül kezdődnek. A tünetek közé tartozhat: petyhüdt izmok, remegés, nyugtalanság, elégtelen táplálkozás, légzészavar és görcsrohamok. Ha gyermeke születése után ezek közül a tünetek közül bármelyik előfordul, vagy aggódik gyermeke egészsége miatt, szóljon kezelőorvosának vagy a szülésznőnek, akik megfelelő tanácsot tudnak adni.

- Közölje kezelőorvosával, ha szoptat. Szoptatás ideje alatt nem javasolt az ARICLAİM szedése. Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ARICLAİM-től álmosnak érezheti magát vagy szédülhet. Ne vezessen gépjárművet, és ne dolgozzon szerszámokkal vagy gépekkel, amíg nem tudja, hogy az ARICLAİM hogyan hat Önre.

Az ARICLAİM szacharózt tartalmaz

Az ARICLAİM **szacharózt** tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az ARICLAİM-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ARICLAİM-et szájon át kell bevenni. A kapszulát egészben, egy korty vízzel kell lenyelni.

Az ARICLAİM szokásos adagja 60 mg naponta egyszer, azonban kezelőorvosa írja elő az Önnek megfelelő adagot.

Hogy ne felejtse el bevenni az ARICLAİM-et, könnyebb, ha minden nap ugyanabban az időben veszi be.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mennyi ideig kell az ARICLAİM-et szednie. Ne hagyja abba a ARICLAİM szedését illetve ne változtasson az adagján a kezelőorvos utasítása nélkül. Betegségének megfelelő kezelése fontos ahhoz, hogy Ön jobban érezhesse magát. Kezelés nélkül az Ön betegsége esetleg nem múlik el, illetve súlyosabbá és nehezebben kezelhetőbbé válhat.

Ha az előírtnál több ARICLAİM-et vett be

Azonnal hívja orvosát vagy gyógyszerészét, ha az előírtnál több ARICLAİM-et vett be. A túladagolás tünetei közé tartozik az álmoság, kóma, szerotonin szindróma (ritka reakció, mely okozhat fokozott boldogságérzést, álmoságot, ügyetlenséget, nyugtalanságot, részegségérzést, lázat, verejtékezést vagy izommerevséget) görcsroham, hányás és gyors szívverés.

Ha elfelejtette bevenni az ARICLAİM-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amilyen hamar eszébe jut. Azonban ha elérkezett a következő adag ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot, és csak a szokásos dózist vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ne vegyen be több ARICLAİM-et, mint amennyit kezelőorvosa egy napra előírt.

Ha idő előtt abbahagyja az ARICLAİM szedését

A kezelőorvos utasítása nélkül NE hagyja abba a kapszulák szedését akkor sem, ha jobban érzi magát. Ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy már nincs szüksége az ARICLAİM-re, legalább 2 hét alatt fogja lecsökkenteni az adagot, mielőtt teljesen leállítaná a kezelést.

Néhány betegnél, akik az ARICLAİM szedését hirtelen hagyták abba, az alábbi tünetek jelentkeztek:

- szédülés, bizsergő, szurkáló érzés, elektromos áramütésszerű érzés (különösen a fejben), alvászavarok (valóságnak tűnő álmok, rossz álmok, álmatlanság), kimerültség, álmoság, nyugtalanság vagy izgatottság, szorongás, hányinger vagy hányás, remegés, fejfájás, izomfájdalom, ingerlékenység, hasmenés, fokozott verejtékezés vagy forgó jellegű szédülés

Ezek a tünetek általában nem súlyosak, és néhány nap alatt elmúlnak, de ha problémát okoznak Önnek, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékelten súlyosak, és gyakran néhány hét alatt megszűnnek.

Nagyon gyakori mellékhatások (amelyek 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- fejfájás, álmoság
- hányinger, szájszárazság

Gyakori mellékhatások (amelyek 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- étvágytalanság
- alvászavar, izgatottság, csökkent nemi vágy, szorongás, az orgazmus elérésének nehézsége vagy hiánya, szokatlan álmok
- szédülés, nehézkesség érzése, remegés, zsibbadás, beleértve a bőr zsibbadását vagy bizsergését
- homályos látás
- fülzúgás (hang észlelése a fülben olyankor is, amikor nincs külső hang)
- szívdobogásérzés
- vérnyomás emelkedés, kipirulás
- gyakori ásítózás
- székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, hányás, gyomorégés vagy emésztési zavar, szelek távozása
- fokozott verejtékezés, (viszkető) kiütés
- izomfájdalom, izomgörcs
- fájdalmas vizeletürítés, gyakori vizeletürítés
- merevedési zavar, a magömlés változásai
- elesések (főként időseknél), kimerültség
- fogyás

Nem gyakori mellékhatások (amelyek 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- torokgyulladás, ami rekedtséget okoz
- öngyilkossági gondolatok, alvászavar, fogcsikorgatás, a tájékozódás zavara, indítékhiány
- hirtelen akaratlan izomrángások, nyugtalanság vagy képtelenség a nyugodt ülésre vagy állásra, ingerlékenység, összpontosítási nehézség, az ízérzés megváltozása, a mozgások szabályozásának nehézsége, pl. a koordináció hiánya vagy akaratlan izommozgások, ún. „nyugtalan láb szindróma”, rossz minőségű alvás
- pupillatágulat (pupilla: szembogár, a szem közepén lévő sötét pont), látászavar
- szédülés vagy forgó jellegű szédülés, fülfájás
- gyors vagy szabálytalan szívverés
- ájulás, szédülés, szédelés vagy ájulás felálláskor, a kéz- és/vagy lábujjak hidegsége
- szorító érzés a torokban, orrvérzés
- vérhányás vagy fekete, ún. szurokszéklet, gyomor-, bélgyulladás, böfögés, nyelési nehézség
- májgyulladás, mely hasi fájdalmat és a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződését okozhatja
- éjszakai verejtékezés, hólyagok, hideg verejtékezés, érzékenység a napfényre, fokozott hajlam a véraláfutás kialakulására
- izomfeszülés, izomrángás
- vizeletürítési nehézség, ill. képtelenség, a vizeletürítés indításának nehézsége, éjszakai vizelési kényszer, a megszokottnál több vizelet ürítése, gyengébb vizeletsugár
- kóros hüvelyi vérzés, a megszokottól eltérő menstruációs ciklusok, beleértve az erős, fájdalmas, szabálytalan vagy elhúzódó vérzéseket, szokatlanul enyhe vagy kimaradó vérzések, here- vagy herezacskó-fájdalom
- mellkasi fájdalom, hidegérzet, szomjúság, borzongás, melegérzet, járászavar
- hízás

az Ariclaimeknek lehetnek olyan hatásai, amelyeket nem vesz észre, mint a májenzimek vagy a kálium-, kreatin foszfokináz-, vércukor- vagy koleszterinszint emelkedése a vérben

Ritka mellékhatások (amelyek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- súlyos allergiás reakció, mely nehézlégzést vagy szédülést okoz nyelv- vagy ajakduzzanattal, allergiás reakciók
- a pajzsmirigy csökkent működése, ami fáradtságot vagy hízást okozhat
- kiszáradás, alacsony nátriumszint (főleg idős embereknél, a tünetek közé tartozhat: szédülés, gyengeség, zavartság, álmoság vagy nagyfokú fáradtság, vagy hányinger vagy hányás, a súlyosabb tünetek: ájulás, görcsrohamok vagy elesés), a vizelet mennyiségét szabályozó, ún. antidiuretikus hormon elégtelen termelődésének tünetegyüttese
- öngyilkos viselkedés, mánia (olyan rendellenesség, melynek tünetei a túlzott aktivitás, csapongó gondolatok és az alvásszükséglet csökkenése), érzékszervi zavarok, erőszakosság és düh
- „szerotonin szindróma” (ritka reakció, mely okozhat: fokozott boldogságérzést, álmoságot, ügyetlenséget, nyugtalanságot, részegségérzést, lázat, verejtékezést vagy izommerevséget), görcsrohamok
- megnövekedett szembelnyomás (zöld hályog, glaukóma)
- szájnyálkahártya-gyulladás, élénkpiros vér a székletben, rossz lehellet, (hasmenéshez vezető) vastagbélgyulladás
- májelégtelenség, a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság)
- Stevens-Johnson szindróma (súlyos betegség hólyagokkal a bőrön, a szájban, a szemben és a nemi szerveken), súlyos allergiás reakció, mely a bőr vagy a nyálkahártya hirtelen kialakuló duzzanatát váltja ki (ún. angioödéma)
- szájzár
- szokatlan szagú vizelet
- menopauza (klímá) tünetei, kóros anyatej-termelés férfiaknál és nőknél

Nagyon ritka mellékhatások (amelyek 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- a bőr ereinek gyulladása (ún. kután vaszkulitisz)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ARICLAIME-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ARICLAIM?

A készítmény **hatóanyaga** a duloxetin.

Minden kapszula 30 vagy 60 mg duloxetint tartalmaz (hidroklorid formájában).

Egyéb összetevők:

Kapszula tartalma: hipromellóz, hidroxipropil-metilcellulóz-acetát-szukcinát, szacharóz, cukor szemcsék, talkum, titán-dioxid (E171), trietil-citrát.

(a szacharózzal kapcsolatos további információkkal kapcsolatban lásd a 2. pont végét)

Kapszulahéj: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, titán-dioxid (E171), indigokármin (E132), sárga vas-oxid (E172) (csak a 60 mg) és és ehető zöld jelölőfesték (30 mg) vagy ehető fehér jelölőfesték (60 mg).

Ehető zöld jelölőfesték: szintetikus fekete vas-oxid (E172), szintetikus sárga vas-oxid (E172), propilénlikol, sellak.

Ehető fehér jelölőfesték: titán-dioxid (E171), propilénlikol, sellak, povidon.

Milyen az ARICLAIM készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az ARICLAIM gyomornedv-ellenálló kemény kapszula.

Minden ARICLAIM kapszula pelletekben tartalmazza a hatóanyagot, és bevonata védelmet nyújt a gyomorsav ellen.

Az ARICLAIM 2 hatáserősségben kapható: 30 és 60 mg.

A 30 mg kapszula kék és fehér, „30 mg” és „9543” jelöléssel.

A 60 mg kapszula kék és zöld, „60 mg” és „9542” jelöléssel.

Az ARICLAIM 30 mg 7, 28 és 98 kapszulát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Az ARICLAIM 60 mg 28 és 98 kapszulát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó:

Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Hollandia

Gyártó: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

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

тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.