

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ARICLAIM 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā kapsulā ir 30 mg duloksetīna (Duloxetine) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
katra kapsula var saturēt līdz 56 mg saharozes.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošās cietās kapsulas.

Necaurspīdīgs balts korpus, uz kura uzdrukāts '30 mg', un necaurspīdīgs zils vāciņš, uz kura uzdrukāts '9543'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Diabētiskās perifērās neiropatijas izraisītu sāpju ārstēšana.

Ariclaim indicēts pieaugušajiem.
Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Sākuma deva un ieteicamā balstdeva ir 60 mg vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Klīniskos pētījumos no drošības viedokļa ir vērtētas dienas devas, kuras pārsniedz 60 mg, un maksimālā lietotā deva ir bijusi 120 mg dienā, lietojot to vienādi dalītās devās. Dažādiem indivīdiem duloksetīna koncentrācija plazmā ir ļoti atšķirīga (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tādēļ dažiem pacientiem, kuriem 60 mg deva nav iedarbīga, varētu būt jālieto lielāka deva.

Terapeitiskā atbildes reakcija ir jānovērtē pēc 2 ārstēšanas mēnešiem. Pacientiem ar nepietiekamu sākotnējo atbīdi papildu atbildes reakcija vēlāk par šo laiku ir maz ticama.

Regulāri ir jānovērtē ārstēšanas efektivitāte (vismaz ik pēc trīs mēnešiem) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Duloksetīna drošums un efektivitāte, ārstējot diabētiskas perifēras neiropatijas izraisītas sāpes, nav pētīta. Dati nav pieejami.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Ņemot vērā tikai vecumu, gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Tomēr, tāpat kā ar jebkurām zālēm, ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

ARICLAIM nedrīkst lietot pacientiem ar aknu slimību, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min) deva nav jāpielāgo. ARICLAIM nedrīkst lietot pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min; skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Jāizvairās no pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu ar ARICLAIM, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz vienas līdz divu nedēļu laikā, lai samazinātu lietošanas pārtraukšanas reakciju risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas rodas neizturami simptomi, var apsvērt iepriekš parakstītās devas lietošanas atsākšanu. Pēc tam ārsts var turpināt samazināt devu, bet pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

ARICLAIM lietošana vienlaikus ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimība, kas izraisījusi aknu mazspēju (skatīt 5.2. apakšpunktu).

ARICLAIM nedrīkst lietot kombinācijā ar fluvoksamīnu, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu (t. i. spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem), jo šāda kombinācija izraisa duloksetīna koncentrācijas palielināšanos plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar ARICLAIM uzsākšana ir kontrindicēta pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, kas varētu pakļaut pacientus iespējamam hipertensīvās krīzes riskam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mānija un krampji

ARICLAIM uzmanīgi lietojams pacientiem ar māniju anamnēzē vai bipolāru traucējumu un/vai lēkmju diagnozi.

Midriāze

Duloksetīna lietošanas gadījumā novērota midriāze, tāpēc, izrakstot ARICLAIM pacientiem ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu vai tiem, kuriem ir akūtas šaura leņķa glaukomas risks, jāievēro piesardzība.

Asinsspiediens un sirds darbības ātrums

Dažiem pacientiem duloksetīns izraisa asinsspiediena paaugstināšanos un klīniski nozīmīgu hipertensiju. Tas var būt saistīts ar duloksetīna noradrenerģisko iedarbību. Duloksetīna lietošanas laikā ir ziņots par hipertensīvās krīzes gadījumiem (īpaši pacientiem ar hipertensiju anamnēzē). Tāpēc pacientiem ar diagnosticētu hipertensiju un/vai citu sirds slimību ieteicams veikt asinsspiediena kontroli, īpaši terapijas pirmajā mēnesī. Duloksetīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kuru stāvokli var pasliktināt paātrināta sirds darbība vai asinsspiediena paaugstināšanās. Jāuzmanās arī tad, ja duloksetīns tiek lietots kombinācijā ar zālēm, kuras var ietekmēt tā metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem duloksetīna lietošanas laikā tiek novērots pastāvīgi paaugstināts

asinsspiediens, ir vai nu jāsamazina deva, vai arī pakāpeniski jāpārtrauc duloksetīna lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ir nekontrolēta hipertensija, ārstēšanu ar duloksetīnu uzsākt nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kam tiek veikta haemodialīze (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), paaugstinās duloksetīna koncentrācija plazmā. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lasiet 4.3. apakšpunktā. Informāciju par pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru disfunkciju lasiet 4.2. apakšpunktā.

Serotonīna sindroms

Tāpat kā ar citiem serotonīnērgiskiem līdzekļiem, lietojot duloksetīnu, var rasties serotonīna sindroms, potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, īpaši vienlaikus lietojot citus serotonīnērgiskus līdzekļus (to vidū SSAI, SNAI, tricikliskos antodepresantus vai triptānus), serotonīna metabolismu ietekmējošus līdzekļus, piemēram, MAO inhibitorus vai antipsihotiskus līdzekļus, vai citus dopamīna antagonistus, kas var ietekmēt serotonīnērgiskās neirālās pārvades sistēmas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktus).

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa pārmaiņas (piemēram, uzbudinājumu, halucinācijas, komu), veģetatīvās nervu sistēmas traucējumus (piemēram, tahikardiju, nestabilu asinsspiedienu, hipertermiju), neiromuskulāras novirzes (piemēram, hiperrefleksiju, koordinācijas traucējumus) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus (piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, caureju).

Ja vienlaicīga duloksetīna un citu serotonīnērgisko līdzekļu, kuri var ietekmēt serotonīnērgiskās un/vai dopamīnērgiskās neurotransmiteru sistēmas, lietošana ir klīniski pamatota, ieteicama rūpīga pacientu uzraudzība, sevišķi, uzsākot ārstēšanos un palielinot devu.

Divšķautņu asinszāle

Vienlaicīgas ARICLAIM un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu lietošanas gadījumā biežāk iespējamās nevēlamas blakusparādības.

Depresija, pašnāvnieciskas domas un uzvedība

Lai arī ARICLAIM nav indicēts depresijas ārstēšanai, tā aktīvā sastāvdaļa (duloksetīns) ir arī antidepresants. Depresija ir saistīta ar pastiprinātām domām par pašnāvību, launuma nodarīšanu sev vai pašnāvību (pašnāvnieciski gadījumi). Šis risks saglabājas līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai. Tā kā pastāv iespēja, ka ārstēšanas pirmajās nedēļās uzlabošanās nenotiek, pacienti ir pastiprināti jākontrolē līdz brīdim, kad ir novērojama uzlabošanās. Vispārīgā klīniskā pieredze liecina, ka atveseļošanās agrīnajās stadijās var palielināties pašnāvības risks. Pacienti, kuriem ir bijuši pašnāvnieciski gadījumi, kā arī pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir ievērojama pašnāvnieciska izturēšanās, ir lielāks pašnāvniecisku domu un pašnāvības mēģinājumu risks, un šie pacienti terapijas laikā ir rūpīgi jānovēro. Ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu par antidepresantu lietošanu psihisko traucējumu ārstēšanai rezultātu metaanalīze liecina, ka salīdzinājumā ar placebo, ārstējot ar antidepresantiem, pacientiem līdz 25 gadu vecumam ir lielāks pašnāvnieciskas uzvedības risks.

Duloksetīna terapijas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ziņots par pašnāvības domām un mēģinājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem jāiedrošina pacienti ziņot par nomācošām domām vai sajūtām, kā arī par depresijas simptomiem jebkurā laikā. Ja ārstēšanas ar ARICLAIM laikā pacientam tiek novērots satraukums vai depresijas simptomi, ir jāmeklē specializēta medicīniskā palīdzība, jo depresija ir nopietns medicīniskais stāvoklis. Ja tiek pieņemts lēmums uzsākt ārstēšanu ar antidepresantiem, ARICLAIM lietošanu ieteicams pārtraukt pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam

ARICLAIM nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai. Klīniskajos pētījumos ar antidepresantiem ārstētiem bērniem un pusaudžiem salīdzinājumā ar placebo grupu biežāk tika konstatēta pašnāvnieciska izturēšanās (pašnāvības mēģinājumi un domas par pašnāvību) un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāra izturēšanās un dusmas). Ja klīniskas nepieciešamības dēļ tomēr tiek pieņemts lēmums par šādu terapiju, pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz pašnāvības

simptomiem. Turklāt nav ilgtermiņā apkopotas drošības informācijas saistībā ar bērnu un pusaudžu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību.

Asiņošana

Selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI) un serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoru (SNAI), tostarp duloksetīna, lietošanas gadījumā saņemti ziņojumi par patoloģisku asiņošanu, piemēram, par ekhimozēm, purpuru un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu. Pacienti, kas lieto antikoagulantus un/vai zāles, kas, kā zināms, ietekmē trombocītu funkciju (piemēram, NPL vai acetilsalicilskābe (ASS)), kā arī pacientiem ar zināmu noslieci uz asiņošanu ieteicams ievērot piesardzību.

Hiponatriēmija

ARICLAIM lietošanas laikā ir aprakstīta hiponatriēmija, tostarp arī gadījumi, kad nātrija jonu koncentrācija serumā bijusi zemāka par 110 mmol/l. Hiponatriēmiju var izraisīt nepietiekamas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms jeb SIADH. Lielākā daļa hiponatriēmijas gadījumu aprakstīta gados vecākiem pacientiem, īpaši apvienojumā ar nesen bijušu vai esošu stāvokli, kas rada šķidruma līdzsvara traucējumu tendenci. Piesardzība jāievēro pacientiem ar palielinātu hiponatriēmijas risku, piemēram, gados vecākiem cilvēkiem, cirozes slimniekiem, dehidratētiem pacientiem vai ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem.

Ārstēšanas pārtraukšana

Pārtraucot ārstēšanu, pārtraukšanas simptomi rodas bieži, īpaši tad, ja terapija tiek pārtraukta pēkšņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos, pēkšņi pārtraucot ārstēšanu, blakusparādības radās aptuveni 45% ar ARICLAIM ārstēto pacientu un 23% pacientu, kas lietoja placebo. Pārtraukšanas simptomu risks pēc SSAI un SNAI lietošanas pārtraukšanas var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp no terapijas ilguma, lietotās devas un devas samazināšanas ātruma. Visbiežāk novērotās blakusparādības ir minētas 4.8 apakšpunktā. Kopumā šie simptomi ir viegli vai vidēji smagi, tomēr dažiem pacientiem tie var būt smagi. Simptomi parasti rodas dažu pirmo dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, bet ļoti retos gadījumos par šādiem simptomiem ziņots pacientiem, kas nejauši izlaiduši devu. Kopumā šie simptomi ir pašierobežojoši un parasti izzūd 2 nedēļu laikā, lai gan dažiem cilvēkiem tie var saglabāties ilgāk (2 – 3 mēnešus vai ilgāk). Tādēļ, pārtraucot terapiju, duloksetīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski, vismaz 2 nedēļu laikā, ņemot vērā pacienta vajadzības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akatīzija/psihomotors nemiers

Duloksetīna lietošana ir saistīta ar akatīzijas, kam raksturīgs subjektīvi nepatīkams vai traucējošs nemiers un nepieciešamība kustēties, ko pavada nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, rašanos. Šie simptomi visbiežāk rodas dažu pirmo terapijas nedēļu laikā. Pacienti, kam rodas šie simptomi, devas palielināšana var radīt nelabvēlīgu ietekmi.

Duloksetīnu saturoši medikamenti

Dažādām indikācijām (diabētiskās neiropatijas izraisītu sāpju, depresijas, ģeneralizētas trauksmes un stresa urīna nesaturēšanas ārstēšanai) duloksetīns tiek lietots ar atšķirīgiem nosaukumiem. Vienlaicīgi nav ieteicams lietot vairāk nekā vienu duloksetīnu saturošu medikamentu.

Hepatīts/palielināts aknu enzīmu līmenis

Lietojot duloksetīnu, ziņots par aknu bojājuma gadījumiem, tostarp izteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (> 10 reizes virs augšējās normas robežas), hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu šie traucējumi radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma raksturs bija galvenokārt hepatocelulārs. Duloksetīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kas tiek ārstēti ar citām aknu bojājumu izraisošām zālēm.

Saharoze

ARICLAIM zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur saharozi. Pacientes ar reti sastopamajiem iedzimtajiem traucējumiem – fruktozes nepanesamību, glikozes un galaktozes malabsorbciju un saharozes-izomaltāzes nepietiekamību – šīs zāles nedrīkst lietot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitori: serotonīna sindroma riska dēļ duloksetīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem, kā arī vismaz 14 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar MAO inhibitoriem. Ņemot vērā duloksetīna pusperiodu, jānogaida vismaz 5 dienas pēc ARICLAIM lietošanas pārtraukšanas, līdz var sākt lietot MAO inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga ARICLAIM lietošana ar selektīviem atgriezeniskiem MAO inhibitoriem, piemēram, moklobemīdu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Antibiotika linezolid ir atgriezenisks, neselektīvs MAO inhibitors un to nedrīkst lietot pacienti, kas tiek ārstēti ar ARICLAIM (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP 1A2 inhibitori: CYP1A2 ir iesaistīts duloksetīna metabolismā, tāpēc vienlaicīga duloksetīna lietošana ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem izraisīs duloksetīna koncentrācijas paaugstināšanos. Fluvoksamīns (100 mg reizi dienā), spēcīgs CYP1A2 inhibitors, samazināja šķietamo duloksetīna plazmas klīrensu par aptuveni 77% un palielināja AUC₀₋₁ 6 reizes. Tāpēc ARICLAIM nedrīkst lietot kombinācijā ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, tādiem kā fluvoksamīns (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CNS ietekmējošas zāles: duloksetīna lietošanas risks kombinācijā ar citām CNS ietekmējošām zālēm nav sistemātiski pētīts, izņemot šajā apakšpunktā aprakstītos gadījumus. Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, lietojot ARICLAIM kombinācijā ar citiem centrālās darbības zāļu līdzekļiem vai vielām, tostarp alkoholu un sedatīviem zāļu līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, morfinmimētiskiem līdzekļiem, antipsihotiskiem līdzekļiem, fenobarbitālu, sedatīviem prehistamīna līdzekļiem).

Serotonīnērgiski līdzekļi: retos gadījumos pacientiem, kas lieto SSAI/ SNAI vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, novērots serotonīna sindroms. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot ARICLAIM vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, tādām kā SSAI, SNAI, tricikliskajiem antidepresantiem, piemēram, klomipramīnu vai amitriptilīnu, MAO inhibitoriem, piemēram, moklobemīdu vai linezolidu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai triptāniem, tramadolu, petidīnu un triptofānu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Duloksetīna ietekme uz citām zālēm

CYP1A2 metabolizētas zāles: teofilīna, CYP1A2 substrāta, farmakokinētiku vienlaicīga lietošana ar duloksetīnu (60 mg divas reizes dienā) nozīmīgi neietekmēja.

CYP2D6 metabolizētas zāles: duloksetīns ir vidēji stiprs CYP2D6 inhibitors. Lietojot duloksetīna devu 60 mg divas reizes dienā kopā ar vienu dezipramīna (CYP2D6 substrāts) devu, dezipramīna AUC palielinājās trīs reizes. Vienlaicīga duloksetīna (40 mg divas reizes dienā) lietošana palielina tolterodīna (2 mg divas reizes dienā) līdzsvara stāvokļa AUC par 71%, bet neietekmē tā 5-hidroksilmetabolīta farmakokinētiku, un deva nav jāpielāgo. Jāievēro piesardzība, kad ARICLAIM tiek lietots vienlaikus ar zāļu līdzekļiem, ko metabolizē galvenokārt CYP2D6 (risperidons, tricikliskie antidepresanti, piemēram, nortriptilīns, amitriptilīns un imipramīns, īpaši tad, ja tiem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, flekainīds, propafenons un metoprolols).

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un citi steroidālie līdzekļi: *in vitro* pētījumu rezultāti liecina, ka duloksetīns neierosina CYP3A katalītisko aktivitāti. Specifiski *in vivo* zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Antikoagulantu un antiagregantu: jāuzmanās, lietojot duloksetīnu kombinācijā ar perorāli lietojamiem antikoagulantu vai antiagregantu, jo ir palielināta asiņošanas iespējamība farmakodinamiskas mijiedarbības dēļ. Turklāt, lietojot duloksetīnu ar varfarīnu ārstētiem pacientiem, ir ziņots par palielinātu starptautisko standartizēto koeficientu (INR). Tomēr vienlaikus duloksetīna un varfarīna lietošana stabilas zāļu koncentrācijas gadījumā veselīgiem brīvprātīgajiem klīniskās farmakoloģijas pētījuma ietvaros neizraisīja klīniski nozīmīgas INR pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vai R- vai S-varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas.

Citu zāļu ietekme uz duloksetīnu

Antacīdie līdzekļi un H2 antagonisti: duloksetīna lietošana vienlaikus ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem vai ar famotidīnu nozīmīgi neietekmēja ne duloksetīna uzsūkšanās ātrumu, ne apjomu pēc 40 mg perorālas devas lietošanas.

CYP1A2 induktori: populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka smēķētājiem ir par gandrīz 50% zemāka duloksetīna koncentrācija plazmā nekā nesmēķētājiem.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Duloksetīns nav ietekmējis vīriešu fertilitāti, un ietekme uz sieviešu fertilitāti ir novērota tikai pēc devām, kas toksiskas mātei.

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par duloksetīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti, ja duloksetīna sistēmiskais līmenis (AUC) ir mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Epidemioloģiski dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši vēlīnā periodā, var palielināt persistējošas pulmonālas hipertensijas (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*; PPHN) risku jaundzimušajiem. Lai gan pētījumos nav pētīta PPHN saistība ar ārstēšanu ar SNAI, šo iespējamo duloksetīna radīto risku nevar izslēgt, ņemot vērā radniecīgo darbības mehānismu (serotonīna atpakaļsaistes inhibīcija).

Tāpat kā citu serotonerģisko zāļu lietošanas gadījumā, ja māte neilgi pirms dzemdībām lietojusi duloksetīnu, jaundzimušajam iespējami zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīti simptomi. Ar duloksetīnu novērotie lietošanas pārtraukšanas simptomi var būt hipotonija, trīce, nervozitāte, ēdināšanas grūtības, respiratorais distress un krampji. Vairums gadījumu radušies vai nu tūlīt pēc dzimšanas, vai dažas dienas pēc dzimšanas.

ARICLAIM grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Sieviete jāiesaka informēt ārstu, ja terapijas laikā viņai iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību.

Barošana ar krūti

Duloksetīns ļoti vāji izdalās mātes pienā cilvēkam (balstoties uz pētījumu ar 6 pacientēm laktācijas periodā, kuras nebaroja bērnu ar krūti). Aprēķinātā dienas deva zīdaiņiem mg/kg veidā ir aptuveni 0,14% no mātes devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Duloksetīna drošība zīdaiņiem nav zināma, tādēļ ARICLAIM lietošana zīdīšanas periodā nav ieteicama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. ARICLAIM var izraisīt sedāciju un reiboni. Pacienti jābrīdina, ka gadījumā, ja viņiem rodas sedācija vai reibonis, viņiem jāizvairās no potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas (piem., automašīnas vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk ar ARICLAIM ārstētajiem pacientiem novērotās blakusparādības bija slikta dūša, galvassāpes, sausa mute, miegainība un reibonis. Tomēr vairums bieži novēroto blakusparādību bija viegli vai vidēji smagi izteiktas, tās parasti sākās ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu ārstēšanas gaitā mazinājās.

b. Nevēlamo blakusparādību apkopojuma tabula

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas atbilstoši spontāniem ziņojumiem un ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

1. tabula: Blakusparādības

Biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Katrā biežuma kategorijā blakusparādības uzskaitītas to nopietnības pakāpes samazinājuma secībā.

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>				
		Laringīts		
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>				
			Anafilaktiska reakcija Paaugstinātas jutības reakcijas	
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>				
			Hipotireoze	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>				
	Samazināta ēstgriba	Hiperglikēmija (īpaši ziņots diabēta pacientiem)	Dehidratācija Hiponatriēmija SIADH ⁶	
<i>Psihiskie traucējumi</i>				
	Bezmiegs Uzbudinājums Samazināta dzimumtieksme Trauksme Patoloģisks orgasms Patoloģiski sapņi	Domas par pašnāvību ^{5, 7} Miega traucējumi Bruksisms Dezorientācija Apātija	Pašnāvnieciska uzvedība ^{5, 7} Mānija Halucinācijas Agresija un dusmas ⁴	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>				
Galvassāpes Miegainība	Reibonis Letarģija Trīce Parestēzijas	Miokloniski krampji Akatīzija ⁷ Nervozitāte Uzmanības traucējumi Garšas sajūtas traucējumi Diskinēzija Nemierīgo kāju sindroms Slikta miega kvalitāte	Serotonīna sindroms ⁶ Krampji ¹ Psihomotors nemiers ⁶ Ekstrapiramidāli simptomi	
<i>Acu bojājumi</i>				
	Redzes miglošanās	Midriāze Redzes traucējumi	Glaukoma	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>				
	Troksnis ausīs ¹	Vertigo Sāpes ausīs		
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>				
	Sirdsklauves	Tahikardija Supraventikulāra aritmija, galvenokārt priekškambaru mirdzēšana		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>				
	Asinsspiediena paaugstināšanās ³ Pietvīkums	Samaņas zudums ² Hipertensija ^{3,7} Ortostatiska hipotensija ² Perifēra salšanas sajūta	Hipertensīvā krīze ^{3,6}	
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>				
	Žāvāšanās	Rīkles aizžņaugšanas sajūta Deguna asiņošana		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>				
Slikta dūša Sausa mute	Aizcietējums Caureja Sāpes vēderā Vemšana Dispepsija Meteorisms	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ Gastroenterīts Atraugas Gastrīts Disfāģija	Stomatīts Svaigu asiņu piejaukums izkārnījumiem Slikta elpa Mikroskopiskais kolīts ⁹	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>				
		Hepatīts ³ Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze) Akūts aknu bojājums	Aknu mazspēja ⁶ Dzelte ⁶	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>				
	Pastiprināta svīšana Izsitumi	Svīšana naktī Nātrene Kontaktdermatīts Auksti sviedri Fotosensitivitātes reakcijas Pastiprināta tendence uz zilumu veidošanos	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁶ Angioneirotiska tūska ⁶	Ādas vaskulīts
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>				
	Skeleta-muskuļu sāpes Muskuļu spazmas	Muskuļu saspringums Muskuļu raustīšanās	Trizms	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>				
	Dizūrija Pollakiūrija	Urīna aizture Apgrūtināta urinēšana Niktūrija Poliūrija Pavājināta urīna plūsma	Izmainīts urīna aromāts	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>				
	Erektīla disfunkcija Ejakulācijas traucējumi Aizkavēta ejakulācija	Ginekoloģiska asiņošana Menstruālā cikla traucējumi Seksuāla disfunkcija Sāpes sēkliniekos	Menopauzes simptomi Galaktoreja Hiperprolaktinēmija	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>				
	Kritieni ⁸ Nespēks	Sāpes krūtīs ⁷ Slikta pašsajūta Aukstuma sajūta Slāpes Drebuļi Savārgums Karstuma sajūta Grūtības staigāt		
<i>Izmeklējumi</i>				
	Samazināta ķermeņa masa	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kālija līmenis asinīs	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	

¹Par krampjiem un trokšņiem ausīs ziņots arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

²Ziņots par ortostatiskas hipotensijas un sinkopes gadījumiem, īpaši ārstēšanas sākumā.

³Skatīt 4.4. apakšpunktu.

- ⁴Par agresijas un dusmu gadījumiem īpaši ziņots ārstēšanas sākumā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas
- ⁵Par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem ziņots duloksetīna terapijas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- ⁶Nevēlamo blakusparādību sastopamība aprēķināta saskaņā ar pēcreģistrācijas novērojumu laikā saņemtajiem ziņojumiem, ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā nav novērotas.
- ⁷No placebo statistiski nozīmīgi neatšķiras.
- ⁸Kritiēni biežāk novēroti gados vecākiem pacientiem (vecums ≥ 65 gadi).
- ⁹Biežums ir pamatots ar visiem klīniskā pētījuma datiem.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Duloksetīna lietošanas pārtraukšana (īpaši pēkšņa) bieži izraisa pārtraukšanas simptomus. Visbiežāk novērotās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (tostarp parestēzijas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas, īpaši galvā), miega traucējumi (tostarp bezmiegs un intensīvi sapņi), nogurums, miegainība, uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, galvassāpes, muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, hiperhidroze un reibonis.

Kopumā, pārtraucot lietot SSAI un SNAI, šīs reakcijas ir vieglas vai vidēji smagas un pašierobežojošas, tomēr dažiem pacientiem tās var būt smagas un/vai ilgstošas. Tādēļ, ja ārstēšana ar duloksetīnu nav vairāk nepieciešama, ieteicams terapiju pārtraukt, pakāpeniski samazinot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Trīs klīnisko pētījumu par duloksetīna lietošanu pacientiem ar diabētiskās neiropatijas izraisītām sāpēm 12 nedēļu akūtā fāzē duloksetīna grupas pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērota neliela, taču statistiski nozīmīga glikozes daudzuma palielināšanās asinīs. HbA1c bija stabils gan ar duloksetīnu, gan ar placebo ārstētiem pacientiem. Šo pētījumu pagarinājuma fāzē, kas ilga līdz 52 nedēļām, konstatēja HbA1c pieaugumu gan duloksetīna, gan standarta terapijas grupās, bet duloksetīna lietotāju grupā vidējais pieaugums bija par 0,3% lielāks. Konstatēja arī nelielu glikozes līmeņa pieaugumu tukšā dūšā un kopējā holesterīna pieaugumu ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem, bet standarta terapijas grupā laboratoriskās analīzes liecināja par nelielu šo raksturlielumu samazinājumu.

Pēc sirdsdarbības ātruma korigētais QT intervāls ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem neatšķīrās no tā, kas novērots ar placebo ārstētiem pacientiem. Ar duloksetīnu un placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības QT, PR, QRS un QTcB rādītājos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, lietojot duloksetīnu vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm, duloksetīna devai sasniedzot 5400 mg. Ir ziņots par dažiem letāliem gadījumiem, galvenokārt jauktas pārdozēšanas gadījumā, bet arī tikai ar duloksetīna devu aptuveni 1000 mg. Pārdozēšanas pazīmes un simptomi (duloksetīns viens pats vai ar citām zālēm) ir miegainība, koma, serotonīna sindroms, krampji, vemšana un tahikardija.

Duloksetīnam nav zināms specifisks antidots, bet, ja rodas serotonīna sindroms, var apsvērt specifisku terapiju (piemēram, ar ciproheptadīnu un/vai temperatūras kontroli). Jānodrošina elpceļu caurlaidība. Ieteicams kontrolēt sirdsdarbību un dzīvībai svarīgās pazīmes un veikt atbilstošu simptomātisku un uzturošu ārstēšanu. Var būt indicēta kuņģa skalošana, ja tā tiek veikta neilgi pēc iekšķīgās lietošanas vai simptomātiskiem pacientiem. Aktivētā ogle var noderīgi mazināt uzsūkšanos. Duloksetīnam ir liels izkļiedes tilpums, tāpēc forsētā diurēze, hemoperfūzija un apmaiņas perfūzija nebūs noderīgas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi antidepresanti. ATK kods: N06AX21.

Darbības mehānisms

Duloksetīns ir kombinēts serotonīna (5-HT) un noradrenālīna (NA) atpakaļsaistes inhibitors. Tas vāji kavē dopamīna atpakaļsaisti bez nozīmīgas afinitātes pret histamīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem, holīnerģiskiem un adrenerģiskiem receptoriem. Duloksetīns atkarībā no devas paaugstina serotonīna un noradrenālīna līmeni ārpus šūnas dažādos dzīvnieku galvas smadzeņu apvidos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Preklīniskajos pētījumos duloksetīns normalizēja sāpju sliekšņa līmeņus vairākos neiropatijas un iekaisuma izraisītu sāpju modeļos, kā arī mazināja sāpes pastāvīgu sāpju modelī. Uzska, ka duloksetīna pretsāpju darbība ir saistīta ar descendējošo sāpes inhibējošo ceļu potenciālu centrālajā nervu sistēmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Duloksetīna efektivitāte diabētiskās neiropatijas izraisītu sāpju ārstēšanā tika noteikta divos randomizētos, 12 nedēļas ilgos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, fiksētas devas pētījumos pieaugušajiem (22 līdz 88 gadi) ar diabētiskās neiropatijas izraisītām sāpēm vismaz pēdējo sešu mēnešu laikā. Pacienti ar diagnosticētu smagu depresiju šajos pētījumos netika iekļauti. Primārais iznākums bija reizi nedēļā noteiktais vidējais 24 stundu vidējo sāpju raksturlielums, kuru dienasgrāmatā ik dienas atzīmēja pacienti uz 11 punktu Likerta (*Likert*) skalas.

Abos pētījumos, lietojot duloksetīnu 60 mg vienu reizi dienā un 60 mg divas reizes dienā, tika novērota ievērojama sāpju samazināšanās, salīdzinot ar placebo. Dažiem pacientiem zāļu iedarbība tika konstatēta ārstēšanas pirmās nedēļas laikā. Atšķirība vidējās uzlabošanās ziņā starp abām aktīvās terapijas grupām bija nenoīmīga. Sāpju samazināšanos par vismaz 30% novēroja aptuveni 65% ar duloksetīnu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 40% placebo grupā. Atbilstošie skaitļi sāpju samazinājumam par vismaz 50% bija attiecīgi 50% un 26%. Klīnisko atbildes reakcijas pakāpi (50% vai izteiktāka sāpju mazināšanās) analizēja atkarībā no tā, vai pacientam radās miegainība ārstēšanas laikā. Pacientiem, kam neradās miegainība, klīnisko atbildes reakciju novēroja 47% pacientu, kas saņēma duloksetīnu un 27% pacientu, kas saņēma placebo. Klīniskās atbildes reakcijas pakāpe pacientiem, kam radās miegainība, bija 60%, lietojot duloksetīnu, un 30%, lietojot placebo. Pacienti, kam nebija vērojama sāpju mazināšanās par 30% 60 dienu ilgas terapijas laikā, nerasniedza šo līmeni turpmākas ārstēšanas laikā.

Atklātā ilglaicīgā un nekontrolētā pētījumā sāpju samazināšanās pacientiem, atbildot uz 8 nedēļu ārstēšanu ar ARICLAIM (60 mg reizi dienā), saglabājās turpmākajos 6 mēnešos, nosakot 24 stundu vidējo sāpju raksturlielumu pēc izmaiņām Brief Pain Inventory(BPI).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par ARICLAIM visās pediatriskās populācijas apakšgrupās, ārstējot diabētiskas neiropatiskas sāpes. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Duloksetīns tiek lietots viena enantiomēra veidā. Duloksetīnu ekstensīvi metabolizē oksidatīvie enzīmi (CYP1A2 un polimorfiskais CYP2D6), pēc tam notiek konjugācija. Duloksetīna farmakokinētika liecina par lielu mainību starp subjektiem (parasti 50 – 60%), daļēji dzimuma, vecuma, smēķēšanas ieradumu un CYP2D6 metabolizētāja statusa dēļ.

Uzsūkšanās: duloksetīns labi uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas, C_{max} sasniedzot 6 stundas pēc devas lietošanas. Duloksetīna absolūtā bioloģiskā pieejamība variē no 32% līdz 80% (vidēji 50%). Uzturs

aizkavē maksimālās koncentrācijas sasniegšanu no 6 līdz 10 stundām un tas uz nozīmības robežas samazina uzsūkšanās apjomu (par aptuveni 11%). Šīm pārmaiņām nav klīniskas nozīmes.

Izkliede: aptuveni 96% duloksetīna saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem. Duloksetīns saistās gan ar albumīnu, gan alfa-1 skābo glikoproteīnu. Saistīšanos ar olbaltumiem neietekmē ne nieru, ne aknu darbības traucējumi.

Biotransformācija: duloksetīns tiek ekstensīvi metabolizēts un metabolīti tiek izvadīti galvenokārt urīnā. Divu galveno metabolītu – 4-hidroksiduloksetīna glikuronīda savienojuma un 5-hidroksi 6-metoksiduloksetīna sulfāta savienojuma – veidošanos katalizē citohromi P450-2D6 un 1A2. Ņemot vērā *in vitro* pētījumu rezultātus, cirkulējošie duloksetīna metabolīti tiek uzskatīti par farmakoloģiski neaktīviem. Duloksetīna farmakokinētika pacientiem, kas ir vāji metabolizētāji attiecībā uz CYP2D6, nav īpaši pētīta. Ierobežots datu apjoms liecina, ka duloksetīna līmenis plazmā šiem pacientiem ir augstāks.

Eliminācija: duloksetīna eliminācijas pusperiods variē no 8 līdz 17 stundām (vidēji 12 stundas). Pēc intravenozas devas ievadīšanas duloksetīna plazmas klīrenss variē no 22 l/h līdz 46 l/h (vidēji 36 l/h). Pēc perorālas devas ievadīšanas duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss variē no 33 līdz 261 l/h (vidēji 101 l/h).

Īpašas pacientu grupas

Dzimums: atklātas farmakokinētikas atšķirības vīriešiem un sievietēm (sievietēm šķietamais plazmas klīrenss ir par aptuveni 50% mazāks). Ņemot vērā klīrensa robežu pārklāšanos, dzimuma noteiktās farmakokinētikas atšķirības neattiecināmas sievietēm lietot mazāku devu.

Vecums: farmakokinētikas atšķirības atklātas starp gados jaunākām un vecākām sievietēm (≥ 65 g.v.) (gados vecākām pacientēm AUC palielinās par aptuveni 25% un pusperiods ir par aptuveni 25% ilgāks), lai gan šo pārmaiņu apjoms nav pietiekams, lai attaisnotu devas korekcijas. Kopumā ieteicams uzmanīties, ārstējot gados vecākus pacientus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS), kam tiek veikta dialīze, ir divas reizes lielāki duloksetīna C_{max} un AUC raksturlielumi nekā veseliem cilvēkiem. Ir maz duloksetīna farmakokinētikas datu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi: vidēji smaga aknu slimība (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ietekmēja duloksetīna farmakokinētiku. Salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss bija par 79% mazāks, šķietamais terminālais pusperiods bija 2,3 reizes garāks un AUC bija 3,7 reizes lielāks. Duloksetīna un tā metabolītu farmakokinētika pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju nav pētīta.

Sievietes bērna zīdīšanas laikā: duloksetīna ietekmi pētīja 6 sievietēm zīdīšanas periodā vismaz 12 nedēļas pēc dzemdībām. Duloksetīns ir konstatēts mātes pienā, un līdzsvara koncentrācija mātes pienā ir aptuveni viena ceturtdaļa no koncentrācijas plazmā. Lietojot 40 mg divas reizes dienā, duloksetīna daudzums mātes pienā ir aptuveni 7 μ g dienā. Zīdīšana neietekmēja duloksetīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta testu sērijā duloksetīns nebija genotoksisks, žurkām tas nebija kancerogēnisks. Kancerogenitātes pētījumā žurkām atklāja daudzkodolu šūnas, bet citu histopatoloģisku pārmaiņu nebija. To izraisošais mehānisms un klīniskā nozīme nav zināma. Peļu mātītēm, kas saņēma duloksetīnu 2 gadus, biežāk konstatēja hepatocelulāras adenomas un karcinomas, gan lietojot tikai lielu devu (144 mg/kg dienā), taču to uzskatīja par sekundāru izpausmi aknu mikrosomālo enzīmu indukcijai. Šo datu par pelēm nozīme cilvēkam nav zināma. Žurku mātītēm, kas saņēma duloksetīnu (45 mg/kg dienā) pirms pārošanās un tās laikā, kā arī grūsnības sākumā, konstatēja mazāku barības patēriņu mātītei un mazāku ķermeņa masu, pārošanās cikla pārtraukumu, mazākus dzīvi dzimušo indeksus un pēcnācēju dzīvotspēju, kā arī pēcnācēju augšanas aizkavēšanos, ja sistēmiskās iedarbības

līmenis bija ne vairāk kā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Embriotoksicitātes pētījumā trušiem biežāk novēroja kardiovaskulāras un skeleta malformācijas, ja sistēmiskās iedarbības līmenis bija zemāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Citā pētījumā, kurā tika pārbaudīta cita duloksetīna sāls lielāka deva, nenovēroja nekādas malformācijas. Prenatālās/postnatālās toksicitātes pētījumā žurkām duloksetīns izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz pēcnācēju izturēšanos, ja iedarbības līmenis bija mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC).

Pētījumos ar jaunām žurkām pēc 45 mg/kg lielu dienas devu lietošanas ir novērota pārejoša ietekme uz nervu sistēmu un uzvedību, ievērojama ķermeņa masas un apēstās barības daudzuma samazināšanās, aknu enzīmu aktivitātes palielināšanās un aknu šūnu vakuolizēšanās. Duloksetīna kopējā toksicitāte jaunām žurkām bija tāda pati kā pieaugušām žurkām. Tika noteikts, ka dienas deva 20 mg/kg neizraisa blakusparādības, .

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs:

Hipromeloze
Hipromelozes acetāta sukcināts
Saharoze
Cukura lodītes
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Trietilcitrāts

Kapsulas apvalks:

30 mg:
Želatīns
Nātrija laurilsulfāts
Titāna dioksīds (E171)
Indigokarmīns (E132)
Pārtikas zaļā tinte

Pārtikas zaļā tinte satur:

Melno sintētisko dzelzs oksīdu (E172)
Dzelteno sintētisko dzelzs oksīdu (E172)
Propilēnglikolu
Šellaku

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE) un polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteri, kas pārklāti ar alumīnija foliju.

ARICLAIM 30 mg ir pieejams iepakojumos pa 7, 28 vai 98 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. 11. augusts.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. 24. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ARICLAIM 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā kapsulā ir 60 mg duloksetīna (Duloxetine) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

katra kapsula var saturēt līdz 111 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošās cietās kapsulas.

Necaurspīdīgs zaļš korpuss, uz kura uzdrukāts '60 mg', un necaurspīdīgs zils vāciņš, uz kura uzdrukāts '9542'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Diabētiskās perifērās neiropatijas izraisītu sāpju ārstēšana.

Ariclaim indicēts pieaugušajiem.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Sākuma deva un ieteicamā balstdeva ir 60 mg reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Klīniskos pētījumos no drošības viedokļa ir vērtētas dienas devas, kuras pārsniedz 60 mg, un maksimālā lietotā deva ir bijusi 120 mg dienā, lietojot to vienādi dalītās devās. Dažādiem indivīdiem duloksetīna koncentrācija plazmā ir ļoti atšķirīga (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tādēļ dažiem pacientiem, kuriem 60 mg deva nav iedarbīga, varētu būt jālieto lielāka deva.

Terapeitiskā atbildes reakcija ir jānovērtē pēc 2 ārstēšanas mēnešiem. Pacientiem ar nepietiekamu sākotnējo atbīdi papildu atbildes reakcija vēlāk par šo laiku ir maz ticama.

Regulāri ir jānovērtē ārstēšanas efektivitāte (vismaz ik pēc trīs mēnešiem) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Duloksetīna drošums un efektivitāte, ārstējot diabētiskas perifēras neiropatijas izraisītas sāpes, nav pētīta. Dati nav pieejami.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Ņemot vērā tikai vecumu, gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Tomēr, tāpat kā ar jebkurām zālēm, ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

ARICLAIM nedrīkst lietot pacientiem ar aknu slimību, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 80 ml/min) deva nav jāpielāgo. ARICLAIM nedrīkst lietot pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Jāizvairās no pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu ar ARICLAIM, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz vienas līdz divu nedēļu laikā, lai samazinātu lietošanas pārtraukšanas reakciju risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas rodas neizturami simptomi, var apsvērt iepriekš parakstītās devas lietošanas atsākšanu. Pēc tam ārsts var turpināt samazināt devu, bet pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

ARICLAIM lietošana vienlaikus ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimība, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

ARICLAIM nedrīkst lietot kombinācijā ar fluvoksamīnu, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu (t. i. spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem), jo šāda kombinācija izraisa duloksetīna koncentrācijas palielināšanos plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar ARICLAIM uzsākšana ir kontrindicēta pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, kas varētu pakļaut pacientus iespējamam hipertensīvās krīzes riskam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mānija un krampji

ARICLAIM uzmanīgi lietojams pacientiem ar māniju anamnēzē vai bipolāru traucējumu un/vai lēkmju diagnozi.

Midriāze

Duloksetīna lietošanas gadījumā novērota midriāze, tāpēc, izrakstot ARICLAIM pacientiem ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu vai tiem, kuriem ir akūtas šaura leņķa glaukomas risks, jāievēro piesardzība.

Asinsspiediens un sirdsdarbības ātrums

Dažiem pacientiem duloksetīns izraisa asinsspiediena paaugstināšanos un klīniski nozīmīgu hipertensiju. Tas var būt saistīts ar duloksetīna noradrenerģisko iedarbību. Duloksetīna lietošanas laikā ir ziņots par hipertensīvās krīzes gadījumiem (īpaši pacientiem ar hipertensiju anamnēzē). Tāpēc pacientiem ar diagnosticētu hipertensiju un/vai citu sirds slimību ieteicams veikt asinsspiediena kontroli, īpaši terapijas pirmajā mēnesī. Duloksetīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kuru stāvokli var pasliktināt paātrināta sirdsdarbība vai asinsspiediena paaugstināšanās. Jāuzmanās arī tad, ja duloksetīns tiek lietots kombinācijā ar zālēm, kuras var ietekmēt tā metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem duloksetīna lietošanas laikā tiek novērots pastāvīgi paaugstināts

asinsspiediens, ir vai nu jāsamazina deva, vai arī pakāpeniski jāpārtrauc duloksetīna lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ir nekontrolēta hipertensija, ārstēšanu ar duloksetīnu uzsākt nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kam tiek veikta haemodialīze (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), paaugstinās duloksetīna koncentrācija plazmā. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lasiet 4.3. apakšpunktā. Informāciju par pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru disfunkciju lasiet 4.2. apakšpunktā.

Serotonīna sindroms

Tāpat kā ar citiem serotonīnērgiskiem līdzekļiem, lietojot duloksetīnu, var rasties serotonīna sindroms, potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, īpaši vienlaikus lietojot citus serotonīnērgiskus līdzekļus (to vidū SSAI, SNAI, tricikliskos antodepresantus vai triptānus), serotonīna metabolismu ietekmējošus līdzekļus, piemēram, MAO inhibitorus vai antipsihotiskus līdzekļus, vai citus dopamīna antagonistus, kas var ietekmēt serotonīnērgiskās neirālās pārvades sistēmas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktus).

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa pārmaiņas (piemēram, uzbudinājumu, halucinācijas, komu), veģetatīvās nervu sistēmas traucējumus (piemēram, tahikardiju, nestabilu asinsspiedienu, hipertermiju), neiromuskulāras novirzes (piemēram, hiperrefleksiju, koordinācijas traucējumus) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus (piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, caureju).

Ja vienlaicīga duloksetīna un citu serotonīnērgisko līdzekļu, kuri var ietekmēt serotonīnērgiskās un/vai dopamīnērgiskās neurotransmiteru sistēmas, lietošana ir klīniski pamatota, ieteicama rūpīga pacientu uzraudzība, sevišķi, uzsākot ārstēšanos un palielinot devu.

Divšķautņu asinszāle

Vienlaicīgas ARICLAIM un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu lietošanas gadījumā biežāk iespējamās nevēlamās blakusparādības.

Depresija, pašnāvnieciskas domas un uzvedība

Lai arī ARICLAIM nav indicēts depresijas ārstēšanai, tā aktīvā sastāvdaļa (duloksetīns) ir arī antidepresants. Depresija ir saistīta ar pastiprinātām domām par pašnāvību, launuma nodarīšanu sev vai pašnāvību (pašnāvnieciski gadījumi). Šis risks saglabājas līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai. Tā kā pastāv iespēja, ka ārstēšanas pirmajās nedēļās uzlabošanās nenotiek, pacienti ir pastiprināti jākontrolē līdz brīdim, kad ir novērojama uzlabošanās. Vispārīgā klīniskā pieredze liecina, ka atveseļošanās agrīnajās stadijās var palielināties pašnāvības risks. Pacienti, kuriem ir bijuši pašnāvnieciski gadījumi, kā arī pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir ievērojama pašnāvnieciska izturēšanās, ir lielāks pašnāvniecisku domu un pašnāvības mēģinājumu risks, un šie pacienti terapijas laikā ir rūpīgi jānovēro. Ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu par antidepresantu lietošanu psihisko traucējumu ārstēšanai rezultātu metaanalīze liecina, ka salīdzinājumā ar placebo, ārstējot ar antidepresantiem, pacientiem līdz 25 gadu vecumam ir lielāks pašnāvnieciskas uzvedības risks. Duloksetīna terapijas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ziņots par pašnāvības domām un mēģinājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem jāiedrošina pacienti ziņot par nomācošām domām vai sajūtām, kā arī par depresijas simptomiem jebkurā laikā. Ja ārstēšanas ar ARICLAIM laikā pacientam tiek novērots satraukums vai depresijas simptomi, ir jāmeklē specializēta medicīniskā palīdzība, jo depresija ir nopietns medicīniskais stāvoklis. Ja tiek pieņemts lēmums uzsākt ārstēšanu ar antidepresantiem, ARICLAIM lietošanu ieteicams pārtraukt pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam

ARICLAIM nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai. Klīniskajos pētījumos ar antidepresantiem ārstētiem bērniem un pusaudžiem salīdzinājumā ar placebo grupu biežāk tika konstatēta pašnāvnieciska izturēšanās (pašnāvības mēģinājumi un domas par pašnāvību) un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāra izturēšanās un dusmas). Ja klīniskas nepieciešamības dēļ tomēr tiek pieņemts lēmums par šādu terapiju, pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz pašnāvības simptomiem. Turklāt nav ilgtermiņā apkopotas drošības informācijas saistībā ar bērnu un pusaudžu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību.

Asiņošana

Selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI) un serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoru (SNAI), tostarp duloksetīna, lietošanas gadījumā saņemti ziņojumi par patoloģisku asiņošanu, piemēram, par ekhimozēm, purpuru un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu. Pacientiem, kas lieto antikoagulantus un/vai zāles, kas, kā zināms, ietekmē trombocītu funkciju, (piemēram, NPL vai acetilsalicilskābe (ASS)), kā arī pacientiem ar zināmu noslieci uz asiņošanu ieteicams ievērot piesardzību.

Hiponatriēmija

ARICLAIM lietošanas laikā ir aprakstīta hiponatriēmija, tostarp arī gadījumi, kad nātrija jonu koncentrācija serumā bijusi zemāka par 110 mmol/l. Hiponatriēmiju var izraisīt nepietiekamas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms jeb SIADH. Lielākā daļa hiponatriēmijas gadījumu aprakstīta gados vecākiem pacientiem, īpaši apvienojumā ar nesen bijušu vai esošu stāvokli, kas rada šķidruma līdzsvara traucējumu tendenci. Piesardzība jāievēro pacientiem ar palielinātu hiponatriēmijas risku, piemēram, gados vecākiem cilvēkiem, cirozes slimniekiem, dehidratētiem pacientiem vai ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem.

Ārstēšanas pārtraukšana

Pārtraucot ārstēšanu, pārtraukšanas simptomi rodas bieži, īpaši tad, ja terapija tiek pārtraukta pēkšņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos, pēkšņi pārtraucot ārstēšanu, blakusparādības radās aptuveni 45% ar ARICLAIM ārstēto pacientu un 23% pacientu, kas lietoja placebo.

Pārtraukšanas simptomu risks pēc SSAI un SNAI lietošanas pārtraukšanas var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp no terapijas ilguma, lietotās devas un devas samazināšanas ātruma. Visbiežāk novērotās blakusparādības ir minētas 4.8 apakšpunktā. Kopumā šie simptomi ir viegli vai vidēji smagi, tomēr dažiem pacientiem tie var būt smagi. Simptomi parasti rodas dažu pirmo dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, bet ļoti retos gadījumos par šādiem simptomiem ziņots pacientiem, kas nejausi izlaiduši devu. Kopumā šie simptomi ir pašierobežojoši un parasti izzūd 2 nedēļu laikā, lai gan dažiem cilvēkiem tie var saglabāties ilgāk (2 – 3 mēnešus vai ilgāk). Tādēļ, pārtraucot terapiju, duloksetīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski, vismaz 2 nedēļu laikā, ņemot vērā pacienta vajadzības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akatīzija/psihomotors nemiers

Duloksetīna lietošana ir saistīta ar akatīzijas, kam raksturīgs subjektīvi nepatīkams vai traucējošs nemiers un nepieciešamība kustēties, ko pavadā nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, rašanos. Šie simptomi visbiežāk rodas dažu pirmo terapijas nedēļu laikā. Pacientiem, kam rodas šie simptomi, devas palielināšana var radīt nelabvēlīgu ietekmi.

Duloksetīnu saturoši medikamenti

Dažādām indikācijām (diabētiskās neiropātijas izraisītu sāpju, depresijas, ģeneralizētas trauksmes un stresa urīna nesaturēšanas ārstēšanai) duloksetīns tiek lietots ar atšķirīgiem nosaukumiem. Vienlaicīgi nav ieteicams lietot vairāk nekā vienu duloksetīnu saturošu medikamentu.

Hepatīts/palielināts aknu enzīmu līmenis

Lietojot duloksetīnu, ziņots par aknu bojājuma gadījumiem, tostarp izteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (> 10 reizes virs augšējās normas robežas), hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu šie traucējumi radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma raksturs bija galvenokārt hepatocelulārs. Duloksetīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kas tiek ārstēti ar citām aknu bojājumu izraisošām zālēm.

Saharoze

ARICLAIM zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur saharozi. Pacientes ar reti sastopamajiem iedzimtajiem traucējumiem – fruktozes nepanesamību, glikozes un galaktozes malabsorbciju un saharozes-izomaltāzes nepietiekamību – šīs zāles nedrīkst lietot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitori: serotonīna sindroma riska dēļ duloksetīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem, kā arī vismaz 14 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar MAO inhibitoriem. Ņemot vērā duloksetīna pusperiodu, jānogaida vismaz 5 dienas pēc ARICLAIM lietošanas pārtraukšanas, līdz var sākt lietot MAO inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga ARICLAIM lietošana ar selektīviem atgriezeniskiem MAO inhibitoriem, piemēram, moklobemīdu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Antibiotika linezolid ir atgriezenisks, neselektīvs MAO inhibitors un to nedrīkst lietot pacienti, kas tiek ārstēti ar ARICLAIM (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP 1A2 inhibitori: CYP1A2 ir iesaistīts duloksetīna metabolismā, tāpēc vienlaicīga duloksetīna lietošana ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem izraisīs duloksetīna koncentrācijas paaugstināšanos. Fluvoksamīns (100 mg reizi dienā), spēcīgs CYP1A2 inhibitors, samazināja šķietamo duloksetīna plazmas klīrensu par aptuveni 77% un palielināja AUC_{0-t} 6 reizes. Tāpēc ARICLAIM nedrīkst lietot kombinācijā ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, tādiem kā fluvoksamīns (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CNS ietekmējošas zāles: duloksetīna lietošanas risks kombinācijā ar citām CNS ietekmējošām zālēm nav sistemātiski pētīts, izņemot šajā apakšpunktā aprakstītos gadījumus. Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, lietojot ARICLAIM kombinācijā ar citiem centrālas darbības zāļu līdzekļiem vai vielām, tostarp alkoholu un sedatīviem zāļu līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, morfinmimētiskiem līdzekļiem, antipsihotiskiem līdzekļiem, fenobarbitālu, sedatīviem prethistamīna līdzekļiem).

Serotonīnērgiski līdzekļi: retos gadījumos pacientiem, kas lieto SSAI/ SNAI vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, novērots serotonīna sindroms. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot ARICLAIM vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, tādām kā SSAI, SNAI, tricikliskajiem antidepresantiem, piemēram, klomipramīnu vai amitriptilīnu, MAO inhibitoriem, piemēram, moklobemīdu vai linezolidu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai triptāniem, tramadolu, petidīnu un triptofānu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Duloksetīna ietekme uz citām zālēm

CYP1A2 metabolizētas zāles: teofilīna, CYP1A2 substrāta, farmakokinētiku vienlaicīga lietošana ar duloksetīnu (60 mg divas reizes dienā) nozīmīgi neietekmēja.

CYP2D6 metabolizētas zāles: duloksetīns ir vidēji stiprs CYP2D6 inhibitors. Lietojot duloksetīna devu 60 mg divas reizes dienā kopā ar vienu dezipramīna (CYP2D6 substrāts) devu, dezipramīna AUC palielinājās trīs reizes. Vienlaicīga duloksetīna (40 mg divas reizes dienā) lietošana palielina tolterodīna (2 mg divas reizes dienā) līdzsvara stāvokļa AUC par 71%, bet neietekmē tā 5-hidroksilmetabolīta farmakokinētiku, un deva nav jāpielāgo. Jāievēro piesardzība, kad ARICLAIM tiek lietots vienlaikus ar zāļu līdzekļiem, ko metabolizē galvenokārt CYP2D6 (risperidons, tricikliskie antidepresanti, kā piemēram nortriptilīns, amitriptilīns un imipramīns, īpaši tad, ja tiem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, flekainīds, propafenons un metoprolols).

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un citi steroidālie līdzekļi: *in vitro* pētījumu rezultāti liecina, ka duloksetīns neierosina CYP3A katalītisko aktivitāti. Specifiski *in vivo* zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Antikoagulanti un antiagreganti: jāuzmanās, lietojot duloksetīnu kombinācijā ar perorāli lietojamiem antikoagulantiem vai antiagregantiem, jo ir palielināta asiņošanas iespējamība farmakodinamiskas mijiedarbības dēļ. Turklāt, lietojot duloksetīnu ar varfarīnu ārstētiem pacientiem, ir ziņots par palielinātu starptautisko standartizēto koeficientu (INR). Tomēr vienlaikus duloksetīna un varfarīna lietošana stabilas zāļu koncentrācijas gadījumā veselīgiem brīvprātīgajiem klīniskās farmakoloģijas pētījuma ietvaros neizraisīja klīniski nozīmīgas INR pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vai R- vai S-varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas.

Citu zāļu ietekme uz duloksetīnu

Antacīdie līdzekļi un H2 antagonisti: duloksetīna lietošana vienlaikus ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem vai ar famotidīnu nozīmīgi neietekmēja ne duloksetīna uzsūkšanās ātrumu, ne apjomu pēc 40 mg perorālas devas lietošanas.

CYP1A2 induktori: populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka smēķētājiem ir par gandrīz 50% zemāka duloksetīna koncentrācija plazmā nekā nesmēķētājiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Duloksetīns nav ietekmējis vīriešu fertilitāti, un ietekme uz sieviešu fertilitāti ir novērota tikai pēc devām, kas toksiskas mātei.

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par duloksetīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti, ja duloksetīna sistēmiskais līmenis (AUC) ir mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Epidemioloģiski dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši vēlīnā periodā, var palielināt persistējošas pulmonālas hipertensijas (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*; PPHN) risku jaundzimušajiem. Lai gan pētījumos nav pētīta PPHN saistība ar ārstēšanu ar SNAI, šo iespējamo duloksetīna radīto risku nevar izslēgt, ņemot vērā radniecīgo darbības mehānismu (serotonīna atpakaļsaistes inhibīcija).

Tāpat kā citu serotonergisko zāļu lietošanas gadījumā, ja māte neilgi pirms dzemdībām lietojusi duloksetīnu, jaundzimušajam iespējami zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīti simptomi. Ar duloksetīnu novērotie lietošanas pārtraukšanas simptomi var būt hipotonija, trīce, nervozitāte, ēdināšanas grūtības, respiratorais distress un krampji. Vairums gadījumu radušies vai nu tūlīt pēc dzimšanas, vai dažas dienas pēc dzimšanas.

ARICLAIM grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Sieviete jāiesaka informēt ārstu, ja terapijas laikā viņai iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību.

Barošana ar krūti

Duloksetīns ļoti vāji izdalās mātes pienā cilvēkam (balstoties uz pētījumu ar 6 pacientēm laktācijas periodā, kuras nebaroja bērnu ar krūti). Aprēķinātā dienas deva zīdaiņiem mg/kg veidā ir aptuveni 0,14% no mātes devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Duloksetīna drošība zīdaiņiem nav zināma, tādēļ ARICLAIM lietošana zīdīšanas periodā nav ieteicama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. ARICLAIM var izraisīt sedāciju un reiboni. Pacienti jābrīdina, ka gadījumā, ja viņiem rodas sedācija vai reibonis, viņiem jāizvairās no potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas (piem., automašīnas vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk ar ARICLAIM ārstētajiem pacientiem novērotās blakusparādības bija slikta dūša, galvassāpes, sausa mute, miegainība un reibonis. Tomēr vairums bieži novēroto blakusparādību bija viegli vai vidēji smagi izteiktas, tās parasti sākās ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu ārstēšanas gaitā mazinājās.

b. Nevēlamo blakusparādību apkopojuma tabula

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas atbilstoši spontāniem ziņojumiem un ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

1. tabula: Blakusparādības

Biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Katrā biežuma kategorijā blakusparādības uzskaitītas to nopietnības pakāpes samazinājuma secībā.

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>				
		Laringīts		
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>				
			Anafilaktiska reakcija Paaugstinātas jutības reakcijas	
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>				
			Hipotireoze	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>				
	Samazināta ēstgriba	Hiperglikēmija (īpaši ziņots diabēta pacientiem)	DehidratācijaHiponatriēmija SIADH ⁶	
<i>Psihiskie traucējumi</i>				
	Bezmiegs Uzbudinājums Samazināta dzimumtieksme Trauksme Patoloģisks orgasms Patoloģiski sapņi	Domas par pašnāvību ^{5, 7} Miega traucējumi Bruksisms Dezorientācija Apātija	Pašnāvnieciska uzvedība ^{5, 7} Mānija Halucinācijas Agresija un dusmas ⁴	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>				
Galvassāpes Miegainība	Reibonis Letarģija Trīce Parestēzijas	Miokloniski krampji Akatīzija ⁷ Nervozitāte Uzmanības traucējumi Garšas sajūtas traucējumi Diskinēzija Nemierīgo kāju sindroms Slikta miega kvalitāte	Serotonīna sindroms ⁶ Krampji ¹ Psihomotors nemiers ⁶ Ekstrapiramidāli simptomi	
<i>Acu bojājumi</i>				
	Redzes miglošanās	Midriāze Redzes traucējumi	Glaukoma	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>				
	Troksnis ausīs ¹	Vertigo Sāpes ausīs		
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>				
	Sirdsklauves	Tahikardija Supraventikulāra aritmija, galvenokārt priekškambaru mirdzēšana		
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>				
	Asinsspiediena paaugstināšanās ³ Pietvīkums	Samaņas zudums ² Hipertensija ^{3,7} Ortostatiska hipotensija ² Perifēra salšanas sajūta	Hipertensīvā krīze ^{3,6}	
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>				
	Žāvāšanās	Rīkles aizžņaugšanas sajūta Deguna asiņošana		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>				
Slikta dūša Sausa mute	Aizcietējums Caureja Sāpes vēderā Vemšana Dispepsija Meteorisms	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ Gastroenterīts Atraugas Gastrīts Disfāģija	Stomatīts Svaigu asiņu piejaukums izkārnījumiem Slikta elpa Mikroskopiskais kolīts ⁹	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>				
		Hepatīts ³ Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze) Akūts aknu bojājums	Aknu mazspēja ⁶ Dzelte ⁶	

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>				
	Pastiprināta svīšana Izsitumi	Svīšana naktī Nātrene Kontaktdermatīts Auksti sviedri Fotosensitivitātes reakcijas Pastiprināta tendence uz zilumu veidošanos	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁶ Angioneirotiska tūska ⁶	Ādas vaskulīts
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>				
	Skeleta-muskuļu sāpes Muskuļu spazmas	Muskuļu saspringums Muskuļu raustīšanās	Trizms	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>				
	Dizūrija Pollakiūrija	Urīna aizture Apgrūtināta urinēšana Niktūrija Poliūrija Pavājināta urīna plūsma	Izmainīts urīna aromāts	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>				
	Erektīla disfunkcija Ejakulācijas traucējumi Aizkavēta ejakulācija	Ginekoloģiska asiņošana Menstruālā cikla traucējumi Seksuāla disfunkcija Sāpes sēkliniekos	Menopauzes simptomi Galaktoreja Hiperprolaktinēmija	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>				
	Kritieni ⁸ Nespeks	Sāpes krūtīs ⁷ Slikta pašsajūta Aukstuma sajūta Slāpes Drebuļi Savārgums Karstuma sajūta Grūtības staigāt		
<i>Izmeklējumi</i>				
	Samazināta ķermeņa masa	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kālija līmenis asinīs	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	

¹Par krampjiem un trokšņiem ausīs ziņots arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

²Ziņots par ortostatiskas hipotensijas un sinkopes gadījumiem, īpaši ārstēšanas sākumā.

³Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁴Par agresijas un dusmu gadījumiem īpaši ziņots ārstēšanas sākumā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas

⁵Par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem ziņots duloksetīna terapijas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁶Nevēlamo blakusparādību sastopamība aprēķināta saskaņā ar pēcreģistrācijas novērojumu laikā saņemtajiem ziņojumiem, ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā nav novērotas.

⁷No placebo statistiski nozīmīgi neatšķiras.

⁸Kritiēni biežāk novēroti gados vecākiem pacientiem (vecums ≥ 65 gadi).

⁹Biežums ir pamatots ar visiem klīniskā pētījuma datiem.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Duloksetīna lietošanas pārtraukšana (īpaši pēkšņa) bieži izraisa pārtraukšanas simptomus. Visbiežāk novērotās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (tostarp parestēzijas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas, īpaši galvā), miega traucējumi (tostarp bezmiegs un intensīvi sapņi), nogurums, miegainība, uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, galvassāpes, muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, hiperhidroze un reibonis.

Kopumā, pārtraucot lietot SSAI un SNAI, šīs reakcijas ir vieglas vai vidēji smagas un pašierobežojošas, tomēr dažiem pacientiem tās var būt smagas un/vai ilgstošas. Tādēļ, ja ārstēšana ar duloksetīnu nav vairāk nepieciešama, ieteicams terapiju pārtraukt, pakāpeniski samazinot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Trīs klīnisko pētījumu par duloksetīna lietošanu pacientiem ar diabētiskās neiropatijas izraisītām sāpēm 12 nedēļu akūtā fāzē duloksetīna grupas pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērota neliela, taču statistiski nozīmīga glikozes daudzuma palielināšanās asinīs. HbA1c bija stabils gan ar duloksetīnu, gan ar placebo ārstētiem pacientiem. Šo pētījumu pagarinājuma fāzē, kas ilga līdz 52 nedēļām, konstatēja HbA1c pieaugumu gan duloksetīna, gan standarta terapijas grupās, bet duloksetīna lietotāju grupā vidējais pieaugums bija par 0,3% lielāks. Konstatēja arī nelielu glikozes līmeņa pieaugumu tukšā dūšā un kopējā holesterīna pieaugumu ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem, bet standarta terapijas grupā laboratoriskās analīzes liecināja par nelielu šo raksturlielumu samazinājumu.

Pēc sirdsdarbības ātruma korigētais QT intervāls ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem neatšķīrās no tā, kas novērots ar placebo ārstētiem pacientiem. Ar duloksetīnu un placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības QT, PR, QRS un QTcB rādītājos.

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, lietojot duloksetīnu vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm, duloksetīna devai sasniedzot 5400 mg. Ir ziņots par dažiem letāliem gadījumiem, galvenokārt jauktas pārdozēšanas gadījumā, bet arī tikai ar duloksetīna devu aptuveni 1000 mg. Pārdozēšanas pazīmes un simptomi (duloksetīns viens pats vai ar citām zālēm) ir miegainība, koma, serotonīna sindroms, krampji, vemšana un tahikardija.

Duloksetīnam nav zināms specifisks antidots, bet, ja rodas serotonīna sindroms, var apsvērt specifisku terapiju (piemēram, ar ciproheptadīnu un/vai temperatūras kontroli). Jānodrošina elpceļu caurlaidība. Ieteicams kontrolēt sirdsdarbību un dzīvībai svarīgās pazīmes un veikt atbilstošu simptomātisku un uzturošu ārstēšanu. Var būt indicēta kuņģa skalošana, ja tā tiek veikta neilgi pēc iekšķīgās lietošanas vai simptomātiskiem pacientiem. Aktivētā ogle var noderīgi mazināt uzsūkšanos. Duloksetīnam ir liels izkļiedes tilpums, tāpēc forsētā diurēze, hemoperfūzija un apmaiņas perfūzija nebūs noderīgas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi antidepresanti. ATK kods: N06AX21.

Darbības mehānisms

Duloksetīns ir kombinēts serotonīna (5-HT) un noradrenālīna (NA) atpakaļsaistes inhibitors. Tas vāji kavē dopamīna atpakaļsaisti bez nozīmīgas afinitātes pret histamīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem, holīnerģiskiem un adrenerģiskiem receptoriem. Duloksetīns atkarībā no devas paaugstina serotonīna un noradrenālīna līmeni ārpus šūnas dažādos dzīvnieku galvas smadzeņu apvidos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Preklīniskajos pētījumos duloksetīns normalizēja sāpju sliekšņa līmeņus vairākos neiropatijas un iekaisuma izraisītu sāpju modeļos, kā arī mazināja sāpes pastāvīgu sāpju modelī. Uzska, ka duloksetīna pretsāpju darbība ir saistīta ar descendējošo sāpes inhibējošo ceļu potenciālu centrālajā nervu sistēmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Duloksetīna efektivitāte diabētiskās neiropatijas izraisītu sāpju ārstēšanā tika noteikta divos randomizētos, 12 nedēļas ilgos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, fiksētas devas pētījumos pieaugušajiem (22 līdz 88 gadi) ar diabētiskās neiropatijas izraisītām sāpēm vismaz pēdējo sešu mēnešu laikā. Pacienti ar diagnosticētu smagu depresiju šajos pētījumos netika iekļauti. Primārais iznākums bija reizi nedēļā noteiktais vidējais 24 stundu vidējo sāpju raksturlielums, kuru dienasgrāmatā ik dienas atzīmēja pacienti uz 11 punktu Likerta (*Likert*) skalas.

Abos pētījumos, lietojot duloksetīnu 60 mg vienu reizi dienā un 60 mg divas reizes dienā, tika novērota ievērojama sāpju samazināšanās, salīdzinot ar placebo. Dažiem pacientiem zāļu iedarbība tika konstatēta ārstēšanas pirmās nedēļas laikā. Atšķirība vidējās uzlabošanās ziņā starp abām aktīvās terapijas grupām bija nenoīmīga. Sāpju samazināšanos par vismaz 30% novēroja aptuveni 65% ar duloksetīnu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 40% placebo grupā. Atbilstošie skaitļi sāpju samazinājumam par vismaz 50% bija attiecīgi 50% un 26%. Klīnisko atbildes reakcijas pakāpi (50% vai izteiktāka sāpju mazināšanās) analizēja atkarībā no tā, vai pacientam radās miegainība ārstēšanas laikā. Pacientiem, kam neradās miegainība, klīnisko atbildes reakciju novēroja 47% pacientu, kas saņēma duloksetīnu un 27% pacientu, kas saņēma placebo. Klīniskās atbildes reakcijas pakāpe pacientiem, kam radās miegainība, bija 60%, lietojot duloksetīnu, un 30%, lietojot placebo. Pacienti, kam nebija vērojama sāpju mazināšanās par 30% 60 dienu ilgas terapijas laikā, nerasniedza šo līmeni turpmākas ārstēšanas laikā.

Atklātā ilglaicīgā un nekontrolētā pētījumā sāpju samazināšanās pacientiem, atbildot uz 8 nedēļu ārstēšanu ar ARICLAIM (60 mg reizi dienā), saglabājās turpmākajos 6 mēnešos, nosakot 24 stundu vidējo sāpju raksturlielumu pēc izmaiņām Brief Pain Inventory(BPI).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par ARICLAIM visās pediatriskās populācijas apakšgrupās, ārstējot diabētiskas neiropatiskas sāpes. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Duloksetīns tiek lietots viena enantiomēra veidā. Duloksetīnu ekstensīvi metabolizē oksidatīvie enzīmi (CYP1A2 un polimorfiskais CYP2D6), pēc tam notiek konjugācija. Duloksetīna farmakokinētika liecina par lielu mainību starp subjektiem (parasti 50 – 60%), daļēji dzimuma, vecuma, smēķēšanas ieradumu un CYP2D6 metabolizētāja statusa dēļ.

Uzsūkšanās: duloksetīns labi uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas, C_{max} sasniedzot 6 stundas pēc devas lietošanas. Duloksetīna absolūtā bioloģiskā pieejamība variē no 32% līdz 80% (vidēji 50%). Uzturs

aizkavē maksimālās koncentrācijas sasniegšanu no 6 līdz 10 stundām un tas uz nozīmības robežas samazina uzsūkšanās apjomu (par aptuveni 11%). Šīm pārmaiņām nav klīniskas nozīmes.

Izkliede: aptuveni 96% duloksetīna saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem. Duloksetīns saistās gan ar albumīnu, gan alfa-1 skābo glikoproteīnu. Saistīšanos ar olbaltumiem neietekmē ne nieru, ne aknu darbības traucējumi.

Biotransformācija: duloksetīns tiek ekstensīvi metabolizēts un metabolīti tiek izvadīti galvenokārt urīnā. Divu galveno metabolītu – 4-hidroksiduloksetīna glikuronīda savienojuma un 5-hidroksi 6-metoksiduloksetīna sulfāta savienojuma – veidošanos katalizē citohromi P450-2D6 un 1A2. Ņemot vērā *in vitro* pētījumu rezultātus, cirkulējošie duloksetīna metabolīti tiek uzskatīti par farmakoloģiski neaktīviem. Duloksetīna farmakokinētika pacientiem, kas ir vāji metabolizētāji attiecībā uz CYP2D6, nav īpaši pētīta. Ierobežots datu apjoms liecina, ka duloksetīna līmenis plazmā šiem pacientiem ir augstāks.

Eliminācija: duloksetīna eliminācijas pusperiods variē no 8 līdz 17 stundām (vidēji 12 stundas). Pēc intravenozas devas ievadīšanas duloksetīna plazmas klīrenss variē no 22 l/h līdz 46 l/h (vidēji 36 l/h). Pēc perorālas devas ievadīšanas duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss variē no 33 līdz 261 l/h (vidēji 101 l/h).

Īpašas pacientu grupas:

Dzimums: atklātas farmakokinētikas atšķirības vīriešiem un sievietēm (sievietēm šķietamais plazmas klīrenss ir par aptuveni 50% mazāks). Ņemot vērā klīrensa robežu pārklāšanos, dzimuma noteiktās farmakokinētikas atšķirības neattiecināmas sievietēm lietot mazāku devu.

Vecums: farmakokinētikas atšķirības atklātas starp gados jaunākām un vecākām sievietēm (≥ 65 g.v.) (gados vecākām pacientēm AUC palielinās par aptuveni 25% un pusperiods ir par aptuveni 25% ilgāks), lai gan šo pārmaiņu apjoms nav pietiekams, lai attaisnotu devas korekcijas. Kopumā ieteicams uzmanīties, ārstējot gados vecākus pacientus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS), kam tiek veikta dialīze, ir divas reizes lielāki duloksetīna C_{max} un AUC raksturlielumi nekā veseliem cilvēkiem. Ir maz duloksetīna farmakokinētikas datu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi: vidēji smaga aknu slimība (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ietekmēja duloksetīna farmakokinētiku. Salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss bija par 79% mazāks, šķietamais terminālais pusperiods bija 2,3 reizes garāks un AUC bija 3,7 reizes lielāks. Duloksetīna un tā metabolītu farmakokinētika pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju nav pētīta.

Sievietes bērna zīdīšanas laikā: duloksetīna ietekmi pētīja 6 sievietēm zīdīšanas periodā vismaz 12 nedēļas pēc dzemdībām. Duloksetīns ir konstatēts mātes pienā, un līdzsvara koncentrācija mātes pienā ir aptuveni viena ceturtdaļa no koncentrācijas plazmā. Lietojot 40 mg divas reizes dienā, duloksetīna daudzums mātes pienā ir aptuveni 7 μ g dienā. Zīdīšana neietekmēja duloksetīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta testu sērijā duloksetīns nebija genotoksisks, žurkām tas nebija kancerogēnisks. Kancerogenitātes pētījumā žurkām atklāja daudzkodolu šūnas, bet citu histopatoloģisku pārmaiņu nebija. To izraisošais mehānisms un klīniskā nozīme nav zināma. Pelu mātītēm, kas saņēma duloksetīnu 2 gadus, biežāk konstatēja hepatocelulāras adenomas un karcinomas, gan lietojot tikai lielu devu (144 mg/kg dienā), taču to uzskatīja par sekundāru izpausmi aknu mikrosomālo enzīmu indukcijai. Šo datu par pelēm nozīme cilvēkam nav zināma. Žurku mātītēm, kas saņēma duloksetīnu (45 mg/kg dienā) pirms pārošanās un tās laikā, kā arī grūsnības sākumā, konstatēja mazāku barības patēriņu mātītei un mazāku ķermeņa masu, pārošanās cikla pārtraukumu, mazākus dzīvi dzimušo indeksus un pēcnācēju dzīvotspēju, kā arī pēcnācēju augšanas aizkavēšanos, ja sistēmiskās iedarbības

līmenis bija ne vairāk kā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Embriotoksicitātes pētījumā trušiem biežāk novēroja kardiovaskulāras un skeleta malformācijas, ja sistēmiskās iedarbības līmenis bija zemāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Citā pētījumā, kurā tika pārbaudīta cita duloksetīna sāls lielāka deva, nenovēroja nekādas malformācijas. Prenatālās/postnatālās toksicitātes pētījumā žurkām duloksetīns izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz pēcnācēju izturēšanos, ja iedarbības līmenis bija mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC).

Pētījumos ar jaunām žurkām pēc 45 mg/kg lielu dienas devu lietošanas ir novērota pārejoša ietekme uz nervu sistēmu un uzvedību, ievērojama ķermeņa masas un apēstās barības daudzuma samazināšanās, aknu enzīmu aktivitātes palielināšanās un aknu šūnu vakuolizēšanās. Duloksetīna kopējā toksicitāte jaunām žurkām bija tāda pati kā pieaugušām žurkām. Tika noteikts, ka dienas deva 20 mg/kg neizraisa blakusparādības..

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs:

Hipromeloze
Hipromelozes acetāta sukcināts
Saharoze
Cukura lodītes
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Trietilcitrāts

Kapsulas apvalks:

60 mg:
Želatīns
Nātrija laurilsulfāts
Titāna dioksīds (E171)
Indigokarmīns (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Pārtikas baltā tinte

Pārtikas baltā tinte satur:

Titāna dioksīdu (E171)
Propilēnglikolu
Šellaku
Povidonu.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE) un polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteri, kas pārklāti alumīnija foliju.

ARICLAIM 60 mg ir pieejams iepakojumos pa 28 vai 98 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. 11. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. 24. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**30 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ARICLAIM 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas.
Duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir 30 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/283/008 (7 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)
EU/1/04/283/009 (28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)
EU/1/04/283/010 (98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ARICLAIM 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ARICLAIM 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**60 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ARICLAIM 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas.
Duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir 60 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/283/011 (28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/283/012 (98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ARICLAIM 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ARICLAIM 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ARICLAIM 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

ARICLAIM 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Duloxetine (hidrohlorīda veidā)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ARICLAIM un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ARICLAIM lietošanas
3. Kā lietot ARICLAIM
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ARICLAIM
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ARICLAIM un kādam nolūkam to lieto

ARICLAIM satur aktīvo vielu duloksetīnu. ARICLAIM paaugstina serotonīna un noradrenālīna līmeni nervu sistēmā.

ARICLAIM lieto diabētiskās neiropātijas izraisītu sāpju (kas bieži tiek raksturotas kā dedzinošas, durstīgas, smeldošas, asas vai līdzīgas elektrošokam. Ietekmētajā vietā ir iespējams jutīguma zudums, vai arī sāpes var izraisīt pieskārieni, siltums, aukstums vai spiediens) ārstēšanai pieaugušajiem.

Cilvēkiem ar diabētiskas neiropātijas izraisītām sāpēm pašsajūta sāk uzlaboties pēc dažām nedēļām. Ja pēc diviem mēnešiem nejūtaties labāk, konsultējieties ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms ARICLAIM lietošanas

NELIETOJIET ARICLAIM ja:

- Jums ir alerģija pret duloksetīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums ir aknu slimība,
- Jums ir smaga nieru slimība,
- lietojat vai nesen, pēdējo 14 dienu laikā esat lietojis citu preparātu, kas pazīstams kā monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitors (skatīt „Citas zāles un ARICLAIM”);
- lietojat fluvoksamīnu, kuru parasti lieto depresijas ārstēšanai, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu, ko lieto dažu infekciju ārstēšanai.
- lietojat citus duloksetīnu saturošus medikamentus (skatīt „Citas zāles un ARICLAIM”).

Aprunājieties ar ārstu, ja Jums ir augsts asinsspiediens vai sirds slimība. Ārsts pateiks, vai Jūs drīkstat lietot ARICLAIM.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tālāk minēti gadījumi, kad ARICLAIM varētu nebūt Jums piemērots. Pirms ARICLAIM lietošanas aprunājieties ar ārstu, ja:

- lietotat zāles depresijas ārstēšanai (skat. "Citas zāles un ARICLAIM") ,
- lietotat augu izcelsmes zāles, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*),
- Jums ir nieru slimība,
- Jums agrāk bijuši krampji (krampju lēkmes),
- Jums agrāk ir bijusi mānija,
- Jums ir bipolāri traucējumi,
- Jums ir kāda acu slimība, piemēram, noteikti glaukomas (palielināts spiediens acī) veidi,
- Jums agrāk bijuši asinsreces traucējumi (nosliece uz zilumu veidošanos),
- Jums ir pazemināta nātrija daudzuma risks (piemēram, ja lietojat diurētiskos līdzekļus, īpaši, ja piederat gados vecākiem pacientiem),
- lietojat medikamentu, kurš var izraisīt aknu bojājumus,
- lietojat citus duloksetīnu saturošus medikamentus (skatīt „Citas zāles un ARICLAIM”).

ARICLAIM var izraisīt nemiera sajūtu vai nespēju sēdēt vai stāvēt mierīgi. Ja tā notiek ar Jums, noteikti pastāstiet par to ārstam.

Domas par pašnāvību un depresijas vai trauksmes saasinājums Lai gan ARICLAIM nav paredzēts depresijas ārstēšanai, tā aktīvā viela (duloksetīns) tiek lietota arī kā antidepresants.

Ja Jums ir depresija un/vai trauksme, Jums dažkārt ir iespējamās domas par ļaunuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību. Uzsākot antidepresantu lietošanu, šīs domas var pastiprināties, jo šīm zālēm ir nepieciešams laiks, lai tās sāktu iedarboties. Parasti tas ir apmēram divas nedēļas, taču dažreiz ir nepieciešams arī ilgāks laiks.

Šādas domas Jums biežāk var rasties ja:

- iepriekš ir bijušas domas par pašnāvību vai ļaunuma nodarīšanu sev,
- esat gados jauns cilvēks. Klīniskajos pētījumos iegūtā informācija liecina, ka jauniešiem līdz 25 gadu vecumam ar psihiska rakstura problēmām, kuri tiek ārstēti ar kādu no antidepresantiem, ir izteiktāka pašnāvnieciska uzvedība.

Ja Jums jebkurā brīdī rodas domas par ļaunuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību, jebkurā diennakts laikā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Jūs varat pastāstīt radniekam vai tuvam draugam, ka Jums ir depresija vai trauksme, un iedot viņiem izlasīt šo lietošanas instrukciju. Jūs varat palūgt, lai viņi Jums pasaka, ja viņiem šķiet, ka Jūsu depresija vai trauksme saasinās, kā arī vai viņus uztrauc izmaiņas Jūsu uzvedībā.

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam

ARICLAIM parasti nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Vēl Jums jāzina, ka pacientiem līdz 18 gadu vecumam, lietojot šīs grupas zāles, ir lielāka tādu blakņu kā pašnāvības mēģinājums, pašnāvnieciskas domas un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāla uzvedība un dusmas) iespējamība. Neskatoties uz to, ārsts var izrakstīt ARICLAIM pacientiem līdz 18 gadu vecumam, ja uzskata to par labāko attiecīgajam pacientam. Ja ārsts ir izrakstījis ARICLAIM pacientam, kurš vēl nav sasniedzis 18 gadu vecumu, un Jūs vēlaties to pārrunāt, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja ARICLAIM lieto pacients, kurš nav sasniedzis 18 gadu vecumu, noteikti jāinformē ārsts, ja tiek novēroti vai kļūst izteiktāki augstāk minētie simptomi. Turklāt, pagaidām nav ilgtermiņa apkopotas drošības informācijas par ARICLAIM ietekmi uz šīs vecuma grupas pacientu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību.

Citas zāles un ARICLAIM

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

ARICLAIM galvenā sastāvdaļa duloksetīns ir arī citos gadījumos lietojamu medikamentu sastāvā:

- depresija, nemiers un urīna nesaturēšana.

Dažādu duloksetīnu saturošu medikamentu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja lietojat citus medikamentus, kuru sastāvā ir duloksetīns, informējiet par to savu ārstu.

Ārstam ir jāizlemj, vai Jūs drīkstat lietot ARICLAIM kopā ar citām zālēm. **Nesāciet un nepārtrauciet citu zāļu lietošanu, tostarp tādu, ko esat iegādājusies bez receptes, kā arī ārstniecības augu preparātu lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu.**

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādu no sekojošiem preparātiem:

Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI): Jūs nedrīkstat lietot ARICLAIM, ja lietojat vai nesēn, pēdējo 14 dienu laikā, esat lietojis antidepresantu, ko sauc par monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoru. MAO inhibitoru piemēri ir moklobemīds (antidepresants) un linezolid (antibiotika). MAO inhibitora lietošana kopā ar daudzām receptu zālēm (arī ARICLAIM) var izraisīt smagas un pat dzīvību apdraudošas blakusparādības. ARICLAIM drīkst lietot vismaz 14 dienas pēc MAO inhibitora lietošanas pārtraukšanas. MAO inhibitoru var lietot vismaz 5 dienas pēc ARICLAIM lietošanas pārtraukšanas.

Zāles, kas izraisa miegainību: tās ir ārsta izrakstītās zāles, tajā skaitā benzodiazepīni, spēcīgi pretsāpju līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi, fenobarbitāls un prethistamīna līdzekļi.

Zāles, kas paaugstina serotonīna līmeni: triptāni, tramadols, triptofāns, SSAI (piemēram, paroksetīns un fluoksetīns), SNAI (piemēram, venlafaksīns), tricikliskie antidepresanti (piemēram, kломipramīns, amitriptilīns), petidīns, divšķautņu asinszāles preparāti un MAO inhibitori (piemēram, moklobemīds un linezolid). Šīs zāles palielina blakusparādību risku; ja, lietojot šīs zāles kopā ar ARICLAIM, Jums rodas kādi neparasti simptomi, Jums ir jāapmeklē ārsts.

Perorāli lietojamie antikoagulantī vai antiagreganti: zāles, kuras lieto asinī šķīdināšanai vai asinī recēšanas novēršanai. Šīs zāles var palielināt asiņošanas iespējamību.

ARICLAIM lietošana kopā ar uzturu, un dzērienu un alkoholu

ARICLAIM var lietot gan kopā ar pārtiku, gan atsevišķi. Jāuzmanās, ja ārstēšanas ar ARICLAIM laikā lietojat alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Pasakiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar ARICLAIM Jums iestājas grūtniecība vai Jūs to plānojat. ARICLAIM atļauts lietot tikai pēc apspriešanās ar ārstu par iespējamajiem labvēlīgajiem efektiem, kā arī par visiem riskiem saistībā ar Jūsu nedzimušo bērnu.

Pārliecinieties, ka Jūsu vecmāte un/vai ārsts zina, ka lietojat ARICLAIM. Lietojot grūtniecības laikā, līdzīgas zāles (SSAI) var palielināt nopietna stāvokļa, ko sauc par persistējošu pulmonālu jaundzimušo hipertensiju (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*; PPHN), rašanās risku bērniem, elpošanai kļūstot ātrākai un ādai kļūstot zilganai. Šie simptomi parasti sākas pirmajās 24 stundās pēc bērna dzimšanas. Ja tā notiek ar Jūsu bērnu, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu vecmāti un/vai ārstu.

Ja lietojat ARICLAIM grūtniecības nobeiguma periodā, Jūsu bērnam pēc piedzimšanas var būt daži simptomi. Tie parasti rodas tūlīt pēc piedzimšanas vai dažu dienu laikā pēc piedzimšanas. Šie simptomi var būt muskuļu vājums, trīce, nervozitāte, ēdināšanas grūtības, elpošanas traucējumi un krampji. Ja Jūsu bērnam pēc piedzimšanas ir kādi no šiem simptomiem vai esat norūpējies par sava bērna veselību, sazinieties ar savu ārstu vai vecmāti, kas dos Jums padomu.

- Pasakiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Barošanas ar krūti periodā ARICLAIM lietošana nav ieteicama. Jums jādūdz padoms savam ārstam vai farmaceitam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ARICLAIM var izraisīt miegainību vai reiboni. Nevadiet un neapkalpojiet nekādas iekārtas un mehānismus, līdz neesat noskaidrojis, kā ARICLAIM Jūs ietekmē.

ARICLAIM satur saharozi

ARICLAIM sastāvā ir saharoze. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot ARICLAIM

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

ARICLAIM paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Parastā ARICLAIM deva 60 mg vienu reizi dienā, taču ārsts parakstīs Jums piemērotāko devu.

Lai Jums būtu vieglāk atcerēties, ka jālieto ARICLAIM, Jūs varētu to lietot katru dienu vienā laikā.

Aprunājieties ar ārstu par to, cik ilgi Jums jāturpina lietot ARICLAIM. Nepārtrauciet lietot ARICLAIM un nemainiet devu, iepriekš neaprunājoties ar ārstu. Lai Jums palīdzētu justies labāk, ir svarīgi pareizi ārstēt slimību. Ja slimība netiek ārstēta, tā var nepāriet, kā arī kļūt nopietnāka un grūti ārstējama.

Ja esat lietojis ARICLAIM vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk ARICLAIM nekā ārsts Jums izrakstījis, nekavējoties zvaniet ārstam vai farmaceitam. Pārdozēšanas simptomi ir miegainība, koma, , serotonīna sindroms (reta reakcija, kas var izraisīt eiforijas sajūtu, miegainību, kustību neveiklību, nemieru, reibuma sajūtu, drudzi, svīšanu vai muskuļu stīvumu), krampji, vemšana un ātra sirdsdarbība.

Ja esat aizmirsis lietot ARICLAIM

Ja esat aizmirsis vienu zāļu devu, ieņemiet to līdzko atceraties. Taču, ja gandrīz jau pienācis nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet tikai vienu devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nelietojiet vairāk ARICLAIM dienā nekā ārsts Jums izrakstījis vienai dienai.

Ja Jūs pārtraucat lietot ARICLAIM

NEPĀRTRAUCIET kapsulu lietošanu bez ārsta norādījuma, pat ja Jūs jūtaties labāk. Ja ārsts uzskatīs, ka ARICLAIM Jums vairāk nav vajadzīgs, viņš lūgs Jums, pirms pārtraukt ārstēšanu pavisam, vismaz 2 nedēļu laikā samazināt devu.

Dažiem pacientiem, kuri pēkšņi pārtraukuši ARICLAIM lietošanu, radušies tādi simptomi kā:

- reibonis, tirpšanas sajūta, piemēram, durstīšanas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīga sajūta (īpaši galvā), miega traucējumi (spilgti sapņi, murgaini sapņi, nespēja gulēt), nespēks, miegainība, nemiera vai satraukuma sajūta, nemierīgums, slikta dūša vai vemšana, trīcēšana (trīce), galvassāpes, muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, pastiprināta svīšana vai reibonis.

Šie simptomi parasti nav nopietni un izzūd pāris dienās, taču, ja Jums ir traucējoši simptomi, lūdziet padomu ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs blakusparādības parasti ir viegli izteiktas un bieži izzūd pēc pāris nedēļām.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes, miegainība
- slikta dūša, sausa mute.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- ēstgribas trūkums

- miega traucējumi, nemiers, pavājināta dzimumtieksme, trauksmes sajūta, grūtības vai nespēja sasniegt orgasmu, neparasti sapņi
- reibonis, gausums, trīce, notirpums, ieskaitot ādas notirpumu vai durstošu vai dedzinošu sajūtu
- redzes miglošanās
- troksnis ausīs (trokšņa saklausīšana ausīs bez ārējas skaņas klātbūtnes)
- jūtamas sirdsklauves krūškurvī
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums
- pastiprināta žāvāšanās
- aizcietējums, caureja, vēdersāpes, vemšana, grēmas vai gremošanas traucējumi, gāzu izdalīšanās no zarnām
- pastiprināta svīšana, (niezoši) izsitumi,
- sāpes muskuļos, muskuļu spazmas
- sāpīga urinācija, bieža urinēšana
- problēmas panākt erekciju, izmainīta ejakulācija
- kritieni (vairumā gadījumu gados vecākiem cilvēkiem), nespēks
- ķermeņa masas samazināšanās.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- rīkles iekaisums, kas izraisa balss aizsmakumu
- domas par pašnāvību, miega traucējumi, zobu griešana, dezorientācijas sajūta, motivācijas trūkums
- pēkšņas neapzinātas muskuļu spazmas vai raustīšanās, nemiera sajūta vai nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, nervozitāte, apgrūtināta koncentrēšanās, izmainīta garšas sajūta, grūtības kontrolēt kustības, piemēram, koordinācijas trūkums vai neapzinātas muskuļu kustības, nemierīgo kāju sindroms, neapmierinoša miega kvalitāte
- palielinātas zīlītes (acu tumšā vidusdaļa), redzes traucējumi
- reibonis vai “galvas griešanās” sajūta (vertigo), ausu sāpes
- ātra un/vai neregulāra sirdsdarbība
- samaņas zudums, reibonis, apreibuma sajūta vai samaņas zudums pieceloties, auksti roku un/vai kāju pirksti
- spiediena sajūta rīklē, asiņošana no deguna
- vemšana ar asinīm vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi (fēces), gastroenterīts, atraugas, apgrūtināta rīšana
- aknu iekaisums, kas var izraisīt vēdersāpes un ādas vai acu baltumu dzelti
- svīšana naktī, nātrene, auksti sviedri, jutīgums pret saules gaismu, pastiprināta nosliece uz asinsizplūdumiem
- muskuļu saspringums, muskuļu raustīšanās
- apgrūtināta vai neiespējama urinēšana, apgrūtināta urinēšanas uzsākšana, urinēšana naktī, lielāks urīna tilpums nekā parasti, pavājināta urīna plūsma
- patoloģiska asiņošana no maksts, menstruālā cikla traucējumi, tostarp stipra, sāpīga, neregulāra vai pārdzināta menstruālā asiņošana, neparasti viegla vai iztrūkstoša menstruālā asiņošana, sāpes sēkliniekos vai sēklinieku maisiņā
- sāpes krūtīs, salšanas sajūta, slāpes, trīce, karstuma sajūta, gaitas traucējumi
- ķermeņa masas pieaugums
- ARICLAIM var izraisīt izmaiņas par kurām Jūs nevarat zināt, tādas kā paaugstināts aknu fermentu vai kālija, kreatinīna fosfokināzes, cukura vai holesterīna līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni ar mēles vai lūpu pietūkumu, alerģiskas reakcijas
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas pieaugumu
- dehidratācija, zems nātrija līmenis asinīs (galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem; simptomi var ietvert reiboni, nespēku, apmulsumu, miegainību vai izteiktu nogurumu, vai sliktu dūšu vai vemšanu; smagāki simptomi ir samaņas zudums, krampji vai kritieni), neatbilstošas anti-diurētiskā hormona sekrēcijas sindroms (NADHSS)

- pašnāvnieciska uzvedība, mānija (pārmērīga aktivitāte, haotiskas domas un samazināta nepieciešamība pēc miega), halucinācijas, agresija un dusmas
- “Serotonīna sindroms” (reta reakcija, kas var izraisīt lielas laimes sajūtu, miegainību, neveiklumu, nemieru, apreibumu, drudzi, svīšanu vai muskuļu stīvumu), krampji
- paaugstināts spiediens acī (glaukoma)
- mutes iekaisums, koši sarkanu asiņu piejaukums izkārnījumos, nepatīkams elpas aromāts, resnās zarnas iekaisums (var novest līdz caurejai)
- aknu mazspēja, ādas vai acu baltumu dzelte
- Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietna slimība ar ādas lobīšanos, kas skar muti, acis un dzimumorgānus), smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu (angioneirotiskā tūska)
- žokļa muskuļa sasprindzinājums
- izmainīts urīna aromāts
- menopauzei raksturīgie simptomi, piena patoloģiska veidošanās krūtīs vīriešiem vai sievietēm.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī tieši ziņot par blakusparādībām, izmantojot V pielikumā aprakstīto ziņošanas sistēmu. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ARICLAIM

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ARICLAIM satur

Aktīvā viela ir duloksetīns.

Katrā kapsulā ir 30 vai 60 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: hipromeloze, hipromelozes acetāta sukcināts, saharoze, cukura lodītes, talks, titāna dioksīds (E171), trietilcitrāts. *(Skatīt informāciju par saharozi 2. apakšpunkta beigās).*

Kapsulas apvalks: želatīns, nātrijs laurilsulfāts, titāna dioksīds (E171), indigokarmīns (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (tikai 60 mg) un pārtikas zaļā tinte (30 mg) vai pārtikas baltā tinte (60 mg).

Pārtikas zaļā tinte: melnais sintētiskais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais sintētiskais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, šellaks.

Pārtikas baltā tinte: titāna dioksīds (E171), propilēnglikols, šellaks, povidons.

ARICLAIM ārējais izskats un iepakojums

ARICLAIM ir zarnās šķīstošas cietās kapsulas. Katrā ARICLAIM kapsulā ir duloksetīna hidrohlorīda lodītes ar pārklājumu, kas tās pasargā no kuņģa skābes.

ARICLAIM ir pieejams ar 2 aktīvās vielas daudzumiem: 30 un 60 mg.

30 mg kapsulas ir zilas un baltas, un uz tām ir uzdrukāts '30 mg' un kods '9543'.

60 mg kapsulas ir zilas un zaļas, un uz tām ir uzdrukāts '60 mg' un kods '9542'.

ARICLAIM 30 mg ir pieejams iepakojumos pa 7, 28 vai 98 kapsulām.

ARICLAIM 60 mg ir pieejams iepakojumos pa 28 vai 98 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nīderlande.

Ražotājs: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spānija.

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6 817 280

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

España

Dista S.A..

Tel: + 34 91 623 17 32

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.