

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 30 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky: Sacharóza 8,6 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula.

Nepriehľadné biele telo s potlačou „30 mg“ a nepriehľadné modré viečko s potlačou „9543“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetickej periférnej neuropatickej bolesti u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Dospelí

Počiatková a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

V klinických štúdiách boli z hľadiska bezpečnosti hodnotené dávky vyššie ako 60 mg jedenkrát denne až po maximálnu dávku 120 mg denne podané v rovnomerne rozdelených dávkach. Plazmatická koncentrácia duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (pozri časť 5.2). V dôsledku toho môže niektorým pacientom, ktorí nedostatočne reagujú na dávku 60 mg, vyššia dávka prospieť.

Odpoveď na liečbu sa má vyhodnocovať po dvoch mesiacoch liečby. U pacientov s nedostatočnou počiatkovou odpoveďou je dodatočná odpoveď po uplynutí tejto doby nepravdepodobná.

Prínos liečby je potrebné pravidelne prehodnocovať (minimálne každé tri mesiace) (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

Vyšší vek sám o sebe nie je dôvodom pre úpravu dávky. K liečbe starších pacientov je však potrebné pristupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Deti a dospievajúci:

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí ani dospievajúcich (pozri časť 4.4).

Poškodenie pečene:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa nemá používať u pacientov, ktorí trpia ochorením pečene poškodzujúcim jej funkciu (pozri časti 4.3 a 5.2).

Renálna insuficiencia:

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min) nie je nutné upravovať dávku. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa nemá

používať u pacientov so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min; pozri časť 4.3).

Ukončenie liečby:

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu. Pri ukončovaní liečby DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa má dávka znižovať postupne aspoň počas jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko symptómov z vysadenia (pozri časť 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po vysadení liečby objavia neznesiteľné príznaky z vysadenia, je potrebné zvážiť podávanie predtým predpísanej dávky. Neskôr môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale oveľa postupnejšie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Kontraindikované je súbežné podávanie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) (pozri časť 4.5).

Ochorenie pečene s následkom poškodenia funkcie pečene (pozri časť 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa nemá používať v kombinácii s fluvoxamínom, ciprofloxacínom či enoxacínom (t.j. silnými inhibítormi CYP1A2), pretože táto kombinácia vedie k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu (pozri časť 4.5).

Závažné poškodenie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.4).

Začatie liečby liekom DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je kontraindikované u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, pretože by mohlo vystaviť pacientov potenciálnemu riziku vzniku hypertenznej krízy (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mánia a záchvaty

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí majú v anamnéze mániu alebo diagnózu bipolárnej poruchy a/alebo záchvaty.

Mydriáza

Mydriáza sa udáva v spojitosti s duloxetínom, preto je potrebné postupovať opatrne pri predpisovaní DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pacientom so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacientom, u ktorých je riziko vzniku akútneho glaukómu s úzkym uhlom.

Tlak krvi a srdcová frekvencia

U niektorých pacientov bolo užívanie duloxetínu spojené so zvýšeným krvným tlakom a klinicky významnou hypertenziou. Môže to súvisieť s noradrenergickým pôsobením duloxetínu. V súvislosti s duloxetínom boli zaznamenané prípady hypertenznej krízy, hlavne u pacientov s preexistujúcou hypertenziou. Preto sa u pacientov so známou hypertenziou a/alebo iným ochorením srdca odporúča monitorovanie krvného tlaku, najmä počas prvého mesiaca liečby. Pacientom, ktorých zdravotný stav by sa mohol zhoršiť zvýšením srdcovej frekvencie alebo zvýšením krvného tlaku, sa má duloxetín podávať opatrne. Opatrnosť je tiež potrebná, keď sa duloxetín podáva s liekmi, ktoré môžu narušiť jeho metabolizmus (pozri časť 4.5). U pacientov, u ktorých sa vyskytlo trvalé zvýšenie krvného tlaku počas užívania duloxetínu, je potrebné zvážiť buď zníženie dávky alebo postupné vysadenie duloxetínu (pozri časť 4.8). U pacientov s nekontrolovanou hypertenziou sa nemá začať liečba duloxetínom (pozri časť 4.3).

Poškodenie obličiek

U pacientov so závažným poškodením obličiek na hemodialýze (klírens kreatinínu <30 ml/min) dochádza k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu. Informácie o pacientoch so závažným

poškodením obličiek pozri v časti 4.3. Informácie o pacientoch s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek pozri v časti 4.2.

Užívanie spolu s antidepresívami

Ak sa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM užíva v kombinácii s antidepresívami, postupujte opatrne. Neodporúča sa najmä kombinácia so selektívnymi reverzibilnými IMAO.

Ľubovník bodkovaný

Nežiaduce účinky sa môžu častejšie vyskytovať v priebehu súbežného užívania DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a bylinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Depresia, suicidálne myšlienky a správanie

Hoci DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nie je indikovaný na liečbu depresie, jeho liečivo (duloxetín) existuje aj ako antidepresívum. Depresiu sprevádza vyššie riziko suicidálnych myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva, až kým sa nedostaví signifikantná remisia. Keďže zlepšenie nemusí nastať v priebehu prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacient má byť starostlivo sledovaný, až kým sa toto zlepšenie nedostaví. Je všeobecná klinická skúsenosť, že v skorých fázach zotavovania môže riziko samovraždy vzrásť. Pacienti s anamnézou udalostí spojených so samovraždou alebo tí, ktorí vykazovali významnú mieru suicidálnych myšlienok pred začatím liečby majú vyššie riziko výskytu suicidálnych myšlienok alebo suicidálneho správania a majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií s antidepresívami u psychiatrických ochorení ukázala zvýšené riziko suicidálneho správania u antidepresív v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov. Počas užívania duloxetínu alebo krátko po jeho vysadení boli zaznamenané prípady výskytu suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania (pozri časť 4.8). Lekári majú pacientov povzbudiť, aby kedykoľvek oznámili akékoľvek znepokojujúce myšlienky alebo pocity alebo príznaky depresie. Ak sa pri liečbe DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM objavia u pacienta príznaky nepokoja alebo depresie je potrebné vyhľadať odbornú lekársku pomoc, keďže depresia je závažná porucha zdravotného stavu. Ak by sa rozhodlo o zahájení farmakoterapie antidepresívami, odporúča sa postupné vysadenie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (pozri časť 4.2).

Podávanie deťom a mladistvým mladším ako 18 rokov

S duloxetínom neboli vykonané žiadne klinické štúdie u detských populácií. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa nesmie užívať na liečbu detí a mladistvých mladších ako 18 rokov. V klinických štúdiách bolo u detí a mladistvých liečených antidepresívami častejšie pozorované suicidálne správanie (suicidálne pokusy a suicidálne myšlienky) a hostilita (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť) v porovnaní s tými, ktorým bolo podávané placebo. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na objektívnej potrebe predsa len urobí, musí byť pacient starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných symptómov. Navyše chýbajú údaje o bezpečnosti dlhodobého podávania u detí a adolescentov týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Krvácanie

V súvislosti s inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu/noradrenalinu (SNRI) boli zaznamenané prípady abnormalít spojených s krvácaním, ako sú ekchymóza, purpura a gastrointestinálne krvácanie. U pacientov užívajúcich antikoagulanty a/alebo lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek a u pacientov náchylných na krvácanie sa odporúča postupovať s opatrnosťou.

Hyponatrémia

Pri podávaní DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bola zriedkavo hlásená hyponatrémia, predovšetkým u starších pacientov. U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku hyponatrémie ako sú starší pacienti, pacienti s cirhózou alebo dehydratovaní pacienti alebo pacienti liečení diuretikami je potrebná opatrnosť. Hyponatrémia môže byť spôsobená syndrómom neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Ukončenie liečby

Pri prerušení liečby je výskyt príznakov z vysadenia častý, hlavne ak je vysadenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce účinky pri náhlom vysadení liečby vyskytovali približne u 45% pacientov liečených DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a u 23% pacientov užívajúcich placebo.

Riziko príznakov z vysadenia pozorovaných u SSRI a SRNI môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby, dávky a rýchlosti znižovania dávky. Najčastejšie hlásené reakcie sú uvedené v časti 4.8. Zvyčajne sú symptómy slabé alebo mierne, avšak u niektorých pacientov môžu mať závažnejší charakter. Obyčajne sa objavujú v priebehu prvých dvoch dní vysadzovania liečby, ale vzácné boli hlásené takéto príznaky u pacientov, ktorí nedopatrením vynechali dávku. Zvyčajne tieto príznaky vymiznú bez liečby, obyčajne v priebehu 2 týždňov, hoci u niektorých osôb to môže trvať dlhšie (2-3 mesiace alebo viac). Preto sa pri vysadzovaní liečby odporúča postupné znižovanie dávky duloxetínu počas minimálne 2 týždňov, podľa potreby pacienta (pozri časť 4.2).

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Užívanie duloxetínu je spájané so vznikom akatízie, ktorá sa prejavuje subjektívne nepríjemným alebo trýznivým nepokojom a potrebou pohybovať sa, často sprevádzané neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Najväčšia pravdepodobnosť jej výskytu je v priebehu prvých týždňov liečby. Na pacientov, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, by mohlo mať zvýšenie dávky negatívny dopad.

Lieky obsahujúce duloxetín

Duloxetín sa používa pod rôznymi obchodnými názvami vo viacerých indikáciách (liečba diabetickej neuropatickej bolesti, depresívnych epizód ako aj stresovej inkontinencie moču). Je nutné vyvarovať sa používania viac ako jedného z týchto produktov súčasne.

Hepatitída/zvýšené hepatálne enzýmy

Pri podávaní duloxetínu boli hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane závažných nárastov hladín hepatálnych enzýmov (>10 násobok hornej hranice normy), hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa objavila počas prvých mesiacov liečby. Charakter poškodenia pečene bol prevažne hepatocelulárny. Duloxetín sa má užívať s opatnosťou u pacientov liečených inými liekmi, ktoré sú spájané s poškodením pečene.

Sacharóza

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gastrorezistentné kapsuly obsahujú sacharózu. Pacienti so zriedkavo sa vyskytujúcimi vrodenými ťažkosťami ako sú intolerancia fruktózy, poruchy vstrebávania glukózy-galaktózy či nedostatok sacharázy-izomaltázy nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s vplyvom na CNS: riziko užívania duloxetínu v kombinácii s inými liekmi s vplyvom na CNS nebolo systematicky hodnotené, okrem prípadov opísaných v tejto časti. V dôsledku toho sa pri užívaní DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi a látkami, vrátane alkoholu a liekov so sedatívnym účinkom (napr. benzodiazepíny, morfinomimetiká, antipsychotiká, fenobarbital, sedatívne antihistaminiká) odporúča postupovať s opatnosťou.

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO): z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu sa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nemá používať v kombinácii s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) alebo minimálne 14 dní od ukončenia liečby IMAO. Vychádzajúc z biologického polčasu duloxetínu, liečbu s IMAO je možné začať najskôr 5 dní po vysadení DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (pozri časť 4.3).

U selektívnych reverzibilných IMAO, ako je moklobemid, je riziko vzniku sérotonínového syndrómu nižšie. Súbežné užívanie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM so selektívnymi reverzibilnými IMAO sa však neodporúča (pozri časť 4.4).

Sérotonínový syndróm: sérotonínový syndróm bol v zriedkavých prípadoch zaznamenaný u pacientov, ktorí užívali selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) (napr. paroxetín, fluoxetín) spolu s liekmi, ktoré majú sérotonergické účinky. Opatrnosť sa odporúča v prípade, ak sa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM užíva súbežne so sérotonergickými antidepresívami akými sú SSRI, s tricyklickými antidepresívami ako klomipramín alebo amitriptylín, s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), venlafaxínom či triptánmi, tramadolom, petidínom a tryptofánom.

Účinok duloxetínu na iné lieky

Lieky metabolizované CYP1A2: súčasné podávanie duloxetínu (60 mg dvakrát denne) nemalo významný vplyv na farmakokinetiku teofylínu, ktorý je substrátom CYP1A2.

Lieky metabolizované CYP2D6: duloxetín je mierny inhibitor CYP2D6. Keď sa duloxetín v dávke 60 mg dvakrát denne podal súčasne s jednorazovou dávkou dezipramínu (substrát CYP2D6), AUC dezipramínu sa trojnásobne zvýšila. Súčasné podávanie duloxetínu (40 mg dvakrát denne) zvyšuje AUC tolterodínu (2 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave o 71%, nijako však neovplyvnilo farmakokinetiku jeho aktívneho 5-hydroxy metabolitu; úprava dávkovania sa neodporúča. Opatrnosť sa však odporúča v prípade, že sa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM podáva súbežne s liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne izoenzýmom CYP2D6 (risperidón, tricyklické antidepresíva [TCAs] ako sú nortriptylín, amitriptylín a imipramín), najmä ak tieto majú úzky terapeutický index (ako je flekainid, propafenón a metoprolol).

Perorálne kontraceptíva a iné steroidné látky: výsledky štúdií *in vitro* preukázali, že duloxetín neindukuje katalytickú aktivitu izoenzýmov CYP3A. Špecifické *in vivo* liekové interakčné štúdie zrealizované neboli.

Antikoagulancia a antiagregancia: Opatrnosť je potrebná, keď sa duloxetín kombinuje s perorálnymi antikoagulanciami alebo antiagreganciami kvôli možnému zvýšeniu rizika krvácania, ktoré sa pripisuje farmakodynamickej interakcii. Okrem toho sa zaznamenali zvýšené hodnoty INR u pacientov liečených warfarínom, ktorým sa súčasne podával duloxetín. Avšak súčasné podávanie duloxetínu s warfarínom zdravým dobrovoľníkom v ustálenom stave v rámci farmakologického klinického skúšania nemalo za následok klinicky významné zmeny INR oproti počiatočným hodnotám ani zmeny farmakokinetiky R- alebo S- warfarínu.

Účinok iných liekov na duloxetín

Antacidá a antagonisti H₂ receptorov: súbežné podávanie duloxetínu a antacid obsahujúcich hliník a horčík alebo duloxetínu s famotidínom nijako významne neovplyvnilo rýchlosť či rozsah absorpcie duloxetínu po podaní dávky 40 mg perorálne.

Inhibítory CYP1A2: keďže CYP1A2 sa zúčastňuje na metabolizme duloxetínu, súčasné užívanie duloxetínu spolu so silnými inhibítormi CYP1A2 pravdepodobne vedie k zvýšenej koncentrácii duloxetínu. Fluvoxamín (100 mg raz denne) ako silný inhibitor CYP1A2, znížil zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o približne 77%, pričom 6-násobne vzrástla AUC_{0-t}. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa preto nemá podávať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP1A2 typu fluvoxamín (pozri časť 4.3).

Induktory CYP1A2: populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že fajčiari majú takmer o 50% nižšie plazmatické koncentrácie duloxetínu než nefajčiari.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití duloxetínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri hladinách systémovej expozície (AUC) duloxetínu nižších než je maximálna klinická expozícia (pozri časť 5.3).

Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ako aj u iných sérotonergických liekov, ak matka užívala krátko pred pôrodom duloxetín, u novorodenca sa môžu vyskytnúť príznaky z vysadenia.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa má užívať v priebehu gravidity len vtedy, ak jej

potenciálny prínos prevýši možné riziko pre plod. Ženy, ktoré otehotnejú alebo zamýšľajú otehotnieť v priebehu liečby, je potrebné informovať, aby na to upozornili svojho lekára.

Dojčenie

Duloxetín je veľmi málo vylučovaný do materského mlieka vychádzajúc zo štúdie so 6 dojčiacimi ženami, ktoré nedojčili svoje deti. Odhadovaná denná dávka u dojčat'a v mg/kg je približne 0,14% dávky podanej matke (pozri časť 5.2). Keďže nie je známa bezpečnosť podávania duloxetínu u dojčiat, užívanie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM môže súvisieť s útlmom a závratom. Pacienti sa majú poučiť, že v prípade, ak sa u nich objaví útlm alebo závrat, majú sa vyvarovať potenciálne nebezpečných úloh, akými sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka 1 uvádza výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný zo spontánnych hlásení a v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (celkovo 6 828 pacientov, 4 199 na duloxetín a 2 629 na placebo).

Najčastejšie uvádzané nežiaduce reakcie u pacientov s diabetickou neuropatickou bolesťou liečených DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM boli: nauzea; bolesť hlavy, sucho v ústach a spavosť a závrat.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>					
	Pokles hmotnosti	Nárast hmotnosti Zvýšená kreatinínfokínáza	Zvýšený cholesterol v krvi		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>					
	Palpitácie	Tachykardia Supraventrikulárna arytmia, hlavne atriálna fibrilácia			
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Bolesť hlavy (14,3%) Spavosť (10,7%) Závrat (10,2%)	Tras Parestézia	Myoklónia Nervozita Porucha pozornosti Letargia Porucha chuti Dyskinéza Syndróm nepokojných nôh Znížená kvalita spánku	Kŕč ¹		Sérotonínový syndróm Extrapiramídové symptómy Akátízia Psychomotorický nepokoj

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
<i>Poruchy oka</i>					
	Nejasné videnie	Mydriáza Poruchy zraku	Glaukóm		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Tinitus ¹	Vertigo Bolesť ucha			
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>					
	Zívanie	ZvIERanie hrdla Epistaxa			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>					
Nauzea (24,3%) Sucho v ústach (12,8%)	Zápcha Hnačka Vracanie Dyspepsia Plynatosť	Gastroenteritída Grganie Gastritída	Stomatitída Zápach dychu Hematochézia		Gastrointestinálne krvácanie
<i>Poruchy obličiek a močovej sústavy</i>					
		Zadržiavanie močenia Dyzúria Močenie s oneskoreným štartom Noktúria Polyúria Slabý prúd moču	Abnormálny zápach moču		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					
	Zvýšené potenie Vyrážka	Nočné potenie Urtikária Kontaktná dermatitída Studený pot Fotosenzitívne reakcie Zvýšený sklon k tvorbe modrín			Angioneurotický edém Stevens-Johnsonov syndróm
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					
	Muskuloskeletálna bolesť Napätie svalov Svalový kŕč	Záškľby svalov	Trizmus		
<i>Poruchy endokrinného systému</i>					
			Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>					
	Pokles chuti do jedla	Hyperglykémia (hlásené hlavne u pacientov s diabetom)	Dehydratácia Hyponatrémia		SIADH
<i>Infekcie a nákazy</i>					
		Laryngitída			

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
<i>Cievne poruchy</i>					
	Sčervenanie	Zvýšený krvný tlak Chlad periférnej časti končatín Ortostatická hypotenzia ² Synkopa ²			Hypertenzia Hypertenzná kríza
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>					
	Únava Bolesť brucha	Neobvyklé pocity Pocit chladu Smäd Zimnica Malátnosť Pocit tepla Porucha chôdze			Bolesť v hrudi
<i>Poruchy imunitného systému</i>					
			Hypersenzitivita a Anafylaktická reakcia		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					
		Zvýšené pečeňové enzýmy (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Hepatitída ³ Akútne poškodenie pečene			Žltáčka Zlyhanie pečene
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>					
	Erektílne dysfunkcia	Porucha ejakulácie Oneskorená ejakulácia Sexuálna dysfunkcia Gynekologické krvácanie	Menopauzálne symptómy		
<i>Psychické poruchy</i>					
	Nespavosť Agitácia Pokles libida Úzkosť Abnormálny orgazmus Abnormálne sny	Porucha spánku Škrípanie zubami Dezorientácia Apatia	Mánia Halucinácie Agresia a hnev ⁴		Suicídálne myšlienky ⁵ Suicídálne správanie ⁵

¹ Boli hlásené tiež prípady kŕčov a tinitu po skončení liečby.

² Hlavne na začiatku liečby boli hlásené prípady ortostatickej hypotenzie a synkopy.

³ Pozri časť 4.4

⁴ Boli hlásené prípady agresie a hnevu hlavne na začiatku liečby duloxetínom alebo po skončení liečby

⁵ Boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania počas liečby duloxetínom alebo v krátkom čase po skončení liečby (pozri časť 4.4).

Vysadenie duloxetínu (hlavne náhle) vedie často k vzniku príznakov z vysadenia. Najčastejšie sú hlásené tieto príznaky: závrat, senzorické poruchy (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitovanosť alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tras, bolesť hlavy, podráždenosť, hnačka a zvýšené potenie.

Zvyčajne sú tieto reakcie, v prípade SSRI a SNRI, slabé až mierne a samé odznejú, avšak u niektorých pacientov môžu byť vážne a/alebo dlhšieho trvania. Preto sa odporúča, ak nie je liečba duloxetínom ďalej potrebná, postupné vysadenie liečby znížením dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

V 12-týždňovej akútnej fáze troch klinických štúdií s duloxetínom u pacientov trpiacich diabetickou neuropatickou bolesťou došlo u pacientov liečených duloxetínom k miernemu, avšak štatisticky významnému zvýšeniu hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA_{1c} boli stabilné aj u pacientov liečených duloxetínom aj u pacientov s placebom. V následnej fáze týchto štúdií, ktorá trvala až 52 týždňov, sa objavilo v oboch skupinách pacientov zvýšenie hodnoty HbA_{1c}, pričom priemerné zvýšenie bolo o 0,3% vyššie v skupine pacientov liečených duloxetínom. Zaznamenalo sa tiež mierne zvýšenie glukózy v krvi nalačno a celkového cholesterolu u pacientov liečených duloxetínom, pričom tieto laboratórne testy v kontrolnej skupine ukázali mierny pokles.

Elektrokardiogramy boli vykonané u 528 pacientov liečených duloxetínom a u 205 pacientov liečených placebom s diabetickou neuropatickou bolesťou v rámci klinických štúdií v trvaní až 13 týždňov. QT interval korigovaný podľa srdcovej frekvencie sa u pacientov liečených duloxetínom nelíšil od toho zisteného u placebom liečených pacientov. V rámci porovnania pacientov liečených duloxetínom a pacientov liečených placebom pri meraniach QT, PR, QRS, a QTcB žiadne klinicky významné rozdiely zistené neboli.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa prípady predávkovania duloxetínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi, v dávke 5 400 mg. Vyskytlo sa i niekoľko prípadov úmrtia, najmä pri predávkovaní kombináciou liekov, ale aj pri predávkovaní samotným duloxetínom v dávke približne 1000 mg. Príznaky a symptómy predávkovania (samotným duloxetínom alebo v kombinácii s inými liekmi) zahŕňajú somnolenciu, kómu, sérotonínový syndróm, záchvaty, vracanie a tachykardiu.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum duloxetínu, ale ak sa vyskytne sérotonínový syndróm, má sa zvážiť špecifická liečba (ako je cyproheptadín a/alebo kontrola teploty). Je potrebné zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest. Zároveň sa odporúča monitorovať funkciu srdca ako aj všetky vitálne funkcie, spolu s náležitými symptomatickými a podpornými opatreniami. Výplach žalúdka sa môže indikovať, ak je prevedený ihneď po požití alebo u symptomatických pacientov. Aktívne uhlie môže byť prospešné na obmedzenie absorpcie. Duloxetín má rozsiahly objem distribúcie a je málo pravdepodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfúzia či výmenná perfúzia mohli byť v tomto prípade prospešné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva. ATC kód: N06AX21.

Duloxetín je kombinovaný inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (5-HT) a noradrenalínu (NA). Slabo inhibuje spätné vychytávanie dopamínu, bez významnej afinity k histamínovým, dopaminergickým, cholinergickým a adrenergickým receptorom. V závislosti od dávky zvyšuje duloxetín extracelulárne hladiny sérotonínu a noradrenalínu v rozličných častiach mozgu zvierat.

V predklinických modeloch neuropatickej a zápalovej bolesti duloxetín normalizoval prah bolesti a v rámci modelu perzistujúcej bolesti zmiernoval bolestivé reagovanie. Predpokladá sa, že inhibičný účinok duloxetínu na bolesť je dôsledkom potenciácie zostupných bolestí inhibujúcich dráh v centrálnom nervovom systéme.

Účinnosť duloxetínu v liečbe diabetickej neuropatickej bolesti bola preukázaná v dvoch randomizovaných, 12 týždňov trvajúcich, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s pevne stanovenou dávkou u dospelých (22 až 88 rokov), ktorí minimálne 6 mesiacov trpia diabeticou neuropatickou bolesťou. Pacienti, ktorí spĺňali diagnostické kritériá pre veľkú depresívnu poruchu boli z týchto výskumných štúdií vylúčení. Primárnym parametrom bola týždenná stredná hodnota 24-hodinovej priemernej bolesti, ktorú pacienti hodnotili na 11 bodovej Likertovej škále pričom si záznamy zapisovali do denníka.

V oboch štúdiách duloxetín v dávke 60 mg raz denne a 60 mg dvakrát denne viedol, v porovnaní s placebom, k významnému zmierneniu bolesti. U niektorých pacientov bol tento efekt zjavnejší už v priebehu prvého týždňa liečby. Rozdiel priemerného zlepšenia pri porovnaní oboch uvedených aktívnych ramien liečby nebol významný. Redukciu bolesti o minimálne 30% uviedlo približne 65% pacientov liečených duloxetínom v porovnaní so 40% pacientov liečených placebom. Počty zodpovedajúce aspoň 50% redukcii bolesti boli 50% a 26%. Hodnoty klinickej odpovede (zmiernenie bolesti o 50% a viac) boli analyzované s ohľadom na to, či pacient v priebehu liečby trpel spavosťou alebo nie. Z pacientov, ktorí netrpeli spavosťou bola klinická odpoveď zaznamenaná u 47% pacientov užívajúcich duloxetín a u 27% pacientov užívajúcich placebo. Podiel klinickej odpovede u pacientov, ktorí zaznamenali problémy so spavosťou bol 60% pri duloxetíne a 30% pri placebe. U pacientov, ktorí v priebehu 60 dní nezaznamenali zmiernenie bolesti ani o 30% bolo takéto zlepšenie v priebehu ďalšej liečby nepravdepodobné.

V dlhodobej otvorenej nekontrolovanej štúdii pretrvávalo zmenšenie bolesti u pacientov odpovedajúcich na 8-týždennú liečbu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg raz denne počas nasledujúcich 6 mesiacov, podľa merania zmeny skóre položky „24-hodinová priemerná bolesť“ na škále Brief Pain Inventory (BPI).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetín sa podáva ako samostatný enantiomér. Duloxetín sa extenzívne metabolizuje prostredníctvom oxidatívnych enzýmov (CYP1A2 a polymorfný CYP2D6) s následnou konjugáciou. Farmakokinetika duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (všeobecne 50–60%), čiastočne v súvislosti s pohlavím, vekom, fajčiarskymi návykmi a statusom metabolizéra CYP2D6. Duloxetín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva, pričom k C_{max} dochádza 6 hodín po podaní dávky. Absolútna perorálna biologická dostupnosť duloxetínu je 32% až 80% (priemer 50%). Potrava predlžuje čas potrebný na dosiahnutie najvyššej koncentrácie zo 6 na 10 hodín a okrajovo znižuje rozsah absorpcie (približne 11%). Tieto zmeny nemajú žiadnu klinickú významnosť. Duloxetín sa priemerne v 96% viaže na proteíny v ľudskej plazme. Duloxetín sa viaže tak na albumín ako aj na alfa-1-kyslý glykoproteín. Väzba na proteíny nie je ovplyvnená poškodením funkcie obličiek či pečene.

Duloxetín sa extenzívne metabolizuje a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým močom. Obidva cytochrómy P450–2D6 ako aj 1A2 katalyzujú tvorbu dvoch hlavných metabolitov, glukuronidového konjugátu 4-hydroxyduloxetínu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy 6-metoxyduloxetínu. Vychádzajú zo štúdií *in vitro*, cirkulujúce metabolity duloxetínu sú považované za farmakologicky neaktívne. Farmakokinetika duloxetínu u pacientov, ktorí sú slabými metabolizérmi CYP2D6, nebola špecificky sledovaná. Obmedzené údaje naznačujú, že plazmatické hladiny duloxetínu sú u týchto pacientov vyššie.

Polčas eliminácie duloxetínu sa pohybuje v rozmedzí od 8 do 17 hodín (priemerne 12 hodín). Plazmatický klírens po intravenózne aplikácii dávky sa pohybuje v rozpätí 22 l/h až 46 l/h (priemerne

36 l/h). Zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu po perorálnom podaní sa pohybuje od 33 to 261 l/h (priemer 101 l/h).

Špeciálne skupiny pacientov:

Pohlavie: medzi mužmi a ženami boli zistené farmakokinetické rozdiely (zdanlivý plazmatický klírens je u žien asi o 50% nižší). Vychádzajúc z prekryvania sa rozmedzia klírensu, farmakokinetické rozdiely na základe pohlavia neoprávňujú k odporúčaniam užívania nižších dávok u pacientok.

Vek: farmakokinetické rozdiely boli zistené medzi mladšími a staršími ženami (≥ 65 rokov) (u starších pacientok sa zvyšuje AUC asi o 25% a polčas vylučovania je asi o 25% dlhší), magnitúda týchto zmien však nie je dostatočná na to, aby oprávňovala úpravu dávkovania. Všeobecne sa odporúča opatrnosť pri liečbe starších (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek: pacienti s obličkovým ochorením v konečnej fáze (End Stage Renal Disease - ESRD) podrobujúci sa dialýze mali oproti zdravým jedincom dvakrát vyššie hodnoty C_{max} a AUC duloxetínu. Farmakokinetické údaje o duloxetíne u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek sú obmedzené.

Poškodenie funkcie pečene: stredne závažné poškodenie pečene (Child Pugh trieda B) malo vplyv na farmakokinetiku duloxetínu. V porovnaní so zdravými jedincami, u pacientov so stredne závažným poškodením pečene bol zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o 79% nižší, zdanlivý terminálny polčas 2,3 krát dlhší a AUC 3,7 krát vyššie. Farmakokinetika duloxetínu a jeho metabolitov u pacientov s miernou alebo závažnou nedostatočnosťou pečene nebola sledovaná.

Dojčiace matky: Dispozícia duloxetínu bola skúmaná u 6 dojčiacich žien, ktoré boli minimálne 12 týždňov po pôrode. Duloxetín je detekovateľný v materskom mlieku a rovnovážne koncentrácie v materskom mlieku tvoria asi jednu štvrtinu plazmatickej koncentrácie. Množstvo duloxetínu v materskom mlieku je približne 7 $\mu\text{g/deň}$ pri dávkovaní 40 mg 2x denne. Laktácia neovplyvňovala farmakokinetiku duloxetínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štandardnej sérii testov duloxetín nebol genotoxický a u potkanov nebol karcinogénny. V štúdiu karcinogenity u potkanov boli v pečeni pozorované multijadrové bunky bez prítomnosti iných histopatologických zmien. Mechanizmus, ktorý to spôsobuje, ani klinická závažnosť, nie sú známe. U samičiek myší, ktoré dostávali duloxetín počas 2 rokov, bola iba pri vysokej dávke zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov a karcinómov, tieto však boli považované za sekundárne následky indukcie mikrozomálnych hepatálnych enzýmov. Nie je známe, či sú tieto údaje získané pozorovaním myší, relevantné pre ľudí. Samičky potkanov, ktoré dostávali duloxetín (45 mg/kg/deň) pred a počas párenia a na počiatku gravidity, mali pokles príjmu materskej potravy a telesnej hmotnosti, poruchy estrálneho cyklu, pokles indexu živonarodeného a žijúceho potomstva a retardáciu rastu potomstva pri úrovniach systémovej expozície, ktoré podľa odhadu dosahovali väčšinou úroveň maximálnej klinickej expozície (AUC). V štúdiu embryotoxicity u králikov bola pri úrovniach systémovej expozície pod maximálnou klinickou expozíciou (AUC) pozorovaná vyššia incidencia kardiovaskulárnych a skeletálnych malformácií. V inej štúdiu, ktorá skúmala vyššiu dávku inej soli duloxetínu, žiadne malformácie pozorované neboli. V rámci štúdií prenatálnej/postnatálnej toxicity u potkanov duloxetín indukoval nežiaduce účinky v správaní mláďat pri expozíciách nižších ako je maximálna klinická expozícia (AUC).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Hypromelóza

Acetosukcinát hypromelózy

Sacharóza
Cukrové guľôčky
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Trietylcitrát

Obal kapsuly:

30 mg:
Želatína
Laurylsíran sodný
Oxid titaničitý (E171)
Indigokarmín (E132)
Potravinársky zelený atrament

Potravinársky zelený atrament obsahuje:
Syntetický čierny oxid železitý (E172)
Syntetický žltý oxid železitý (E172)
Propylénglykol
Šelak

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyvinylchloridový (PVC), polyetylenový (PE) a polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister
zapečatený hliníkovou fóliou.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg je dostupný v baleniach po 7, 28 a 98 kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/471/003-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

8. október 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 60 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky: Sacharóza 17,2 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula.

Nepriehľadné zelené telo s potlačou „60 mg“ a nepriehľadné modré viečko s potlačou „9542“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba diabetickej periférnej neuropatickej bolesti u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Dospelí

Počiatková a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

V klinických štúdiách boli z hľadiska bezpečnosti hodnotené dávky vyššie ako 60 mg jedenkrát denne až po maximálnu dávku 120 mg denne podané v rovnomerne rozdelených dávkach. Plazmatická koncentrácia duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (pozri časť 5.2). V dôsledku toho môže niektorým pacientom, ktorí nedostatočne reagujú na dávku 60 mg, vyššia dávka prospieť.

Odpoveď na liečbu sa má vyhodnocovať po dvoch mesiacoch liečby. U pacientov s nedostatočnou počiatkovou odpoveďou je dodatočná odpoveď po uplynutí tejto doby je nepravdepodobná.

Prínos liečby je potrebné pravidelne prehodnocovať (minimálne každé tri mesiace) (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

Diabetická periférna neuropatická bolesť: Vyšší vek sám o sebe nie je dôvodom pre úpravu dávky. K liečbe starších pacientov je však potrebné pristupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Deti a dospievajúci:

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí ani dospievajúcich (pozri časť 4.4).

Poškodenie pečene:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa nemá používať u pacientov, ktorí trpia ochorením pečene poškodzujúcim jej funkciu (pozri časti 4.3 a 5.2).

Renálna insuficiencia:

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min) nie je nutné upravovať dávku. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa nemá

používať u pacientov so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min; pozri časť 4.3).

Ukončenie liečby:

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu. Pri ukončovaní liečby DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa má dávka znižovať postupne aspoň počas jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko symptómov z vysadenia (pozri časť 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po vysadení liečby objavia nezniesiteľné príznaky z vysadenia, je potrebné zvážiť podávanie predtým predpísanej dávky. Neskôr môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale oveľa postupnejšie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Kontraindikované je súbežné podávanie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) (pozri časť 4.5).

Ochorenie pečene s následkom poškodenia funkcie pečene (pozri časť 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa nemá používať v kombinácii s fluvoxamínom, ciprofloxacínom či enoxacínom (t.j. silnými inhibítormi CYP1A2), pretože táto kombinácia vedie k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu (pozri časť 4.5).

Závažné poškodenie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.4).

Začatie liečby liekom DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je kontraindikované u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, pretože by mohlo vystaviť pacientov potenciálnemu riziku vzniku hypertenznej krízy (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mánia a záchvaty

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa má s opatrnosťou používať u pacientov, ktorí majú v anamnéze mániu alebo diagnózu bipolárnej poruchy a/alebo záchvaty.

Mydriáza

Mydriáza sa udáva v spojitosti s duloxetínom, preto je potrebné postupovať opatrne pri predpisovaní DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pacientom so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacientom, u ktorých je riziko vzniku akútneho glaukómu s úzkym uhlom.

Tlak krvi a srdcová frekvencia

U niektorých pacientov bolo užívanie duloxetínu spojené so zvýšeným krvným tlakom a klinicky významnou hypertenziou. Môže to súvisieť s noradrenergickým pôsobením duloxetínu. V súvislosti s duloxetínom boli zaznamenané prípady hypertenznej krízy, hlavne u pacientov s preexistujúcou hypertenziou. Preto sa u pacientov so známou hypertenziou a/alebo iným ochorením srdca odporúča monitorovanie krvného tlaku, najmä počas prvého mesiaca liečby. Pacientom, ktorých zdravotný stav by sa mohol zhoršiť zvýšením srdcovej frekvencie alebo zvýšením krvného tlaku, sa má duloxetín podávať opatrne. Opatrnosť je tiež potrebná, keď sa duloxetín podáva s liekmi, ktoré môžu narušiť jeho metabolizmus (pozri časť 4.5). U pacientov, u ktorých sa vyskytlo trvalé zvýšenie krvného tlaku počas užívania duloxetínu, je potrebné zvážiť buď zníženie dávky alebo postupné vysadenie duloxetínu (pozri časť 4.8). U pacientov s nekontrolovanou hypertenziou sa nemá začať liečba duloxetínom (pozri časť 4.3).

Poškodenie obličiek

U pacientov so závažným poškodením obličiek na hemodialýze (klírens kreatinínu <30 ml/min) dochádza k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu. Informácie o pacientoch so závažným

poškodením obličiek pozri v časti 4.3. Informácie o pacientoch s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek pozri v časti 4.2.

Užívanie spolu s antidepresívami

Ak sa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM užíva v kombinácii s antidepresívami, postupujte opatrne. Neodporúča sa najmä kombinácia so selektívnymi reverzibilnými IMAO.

Ľubovník bodkovaný

Nežiaduce účinky sa môžu častejšie vyskytovať v priebehu súbežného užívania DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a bylinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Depresia, suicidálne myšlienky a správanie

Hoci DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nie je indikovaný na liečbu depresie, jeho liečivo (duloxetín) existuje aj ako antidepresívum. Depresiu sprevádza vyššie riziko suicidálnych myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva, až kým sa nedostaví signifikantná remisia. Keďže zlepšenie nemusí nastať v priebehu prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacient má byť starostlivo sledovaný, až kým sa toto zlepšenie nedostaví. Je všeobecná klinická skúsenosť, že v skorých fázach zotavovania môže riziko samovraždy vzrásť. Pacienti s anamnézou udalostí spojených so samovraždou alebo tí, ktorí vykazovali významnú mieru suicidálnych myšlienok pred začatím liečby majú vyššie riziko výskytu suicidálnych myšlienok alebo suicidálneho správania a majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií s antidepresívami u psychiatrických ochorení ukázala zvýšené riziko suicidálneho správania u antidepresív v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov. Počas užívania duloxetínu alebo krátko po jeho vysadení boli zaznamenané prípady výskytu suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania (pozri časť 4.8). Lekári majú pacientov povzbudiť, aby kedykoľvek oznámili akékoľvek znepokojujúce myšlienky alebo pocity alebo príznaky depresie. Ak sa pri liečbe DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM objavia u pacienta príznaky nepokoja alebo depresie je potrebné vyhľadať odbornú lekársku pomoc, keďže depresia je závažná porucha zdravotného stavu. Ak by sa rozhodlo o zahájení farmakoterapie antidepresívami, odporúča sa postupné vysadenie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (pozri časť 4.2).

Podávanie deťom a mladistvým mladším ako 18 rokov

S duloxetínom neboli vykonané žiadne klinické štúdie u detských populácií. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa nesmie užívať na liečbu detí a mladistvých mladších ako 18 rokov. V klinických štúdiách bolo u detí a mladistvých liečených antidepresívami častejšie pozorované suicidálne správanie (suicidálne pokusy a suicidálne myšlienky) a hostilita (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť) v porovnaní s tými, ktorým bolo podávané placebo. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na objektívnej potrebe predsa len urobí, musí byť pacient starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných symptómov. Navyše chýbajú údaje o bezpečnosti dlhodobého podávania u detí a adolescentov týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Krvácanie

V súvislosti s inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu/noradrenalinu (SNRI) boli zaznamenané prípady abnormalít spojených s krvácaním, ako sú ekchymóza, purpura a gastrointestinálne krvácanie. U pacientov užívajúcich antikoagulanty a/alebo lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek a u pacientov náchylných na krvácanie sa odporúča postupovať s opatrnosťou.

Hyponatrémia

Pri podávaní DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bola zriedkavo hlásená hyponatrémia, predovšetkým u starších pacientov. U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku hyponatrémie ako sú starší pacienti, pacienti s cirhózou alebo dehydratovaní pacienti alebo pacienti liečení diuretikami je potrebná opatrnosť. Hyponatrémia môže byť spôsobená syndrómom neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Ukončenie liečby

Pri prerušení liečby je výskyt príznakov z vysadenia častý, hlavne ak je vysadenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce účinky pri náhlom vysadení liečby vyskytovali približne u 45% pacientov liečených DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a u 23% pacientov užívajúcich placebo.

Riziko príznakov z vysadenia pozorovaných u SSRI a SRNI môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby, dávky a rýchlosti znižovania dávky. Najčastejšie hlásené reakcie sú uvedené v časti 4.8. Zvyčajne sú symptómy slabé alebo mierne, avšak u niektorých pacientov môžu mať závažnejší charakter. Obyčajne sa objavujú v priebehu prvých dvoch dní vysadzovania liečby, ale vzácné boli hlásené takéto príznaky u pacientov, ktorí nedopatrením vynechali dávku. Zvyčajne tieto príznaky vymiznú bez liečby, obyčajne v priebehu 2 týždňov, hoci u niektorých osôb to môže trvať dlhšie (2-3 mesiace alebo viac). Preto sa pri vysadzovaní liečby odporúča postupné znižovanie dávky duloxetínu počas minimálne 2 týždňov, podľa potreby pacienta (pozri časť 4.2).

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Užívanie duloxetínu je spájané so vznikom akatízie, ktorá sa prejavuje subjektívne nepríjemným alebo trýznivým nepokojom a potrebou pohybovať sa, často sprevádzané neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Najväčšia pravdepodobnosť jej výskytu je v priebehu prvých týždňov liečby. Na pacientov, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, by mohlo mať zvýšenie dávky negatívny dopad.

Lieky obsahujúce duloxetín

Duloxetín sa používa pod rôznymi obchodnými názvami vo viacerých indikáciách (liečba diabetickej neuropatickej bolesti, depresívnych epizód ako aj stresovej inkontinencie moču). Je nutné vyvarovať sa používania viac ako jedného z týchto produktov súčasne.

Hepatitída/zvýšené hepatálne enzýmy

Pri podávaní duloxetínu boli hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane závažných nárastov hladín hepatálnych enzýmov (>10 násobok hornej hranice normy), hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa objavila počas prvých mesiacov liečby. Charakter poškodenia pečene bol prevažne hepatocelulárny. Duloxetín sa má užívať s opatrnosťou u pacientov liečených inými liekmi, ktoré sú spájané s poškodením pečene.

Sacharóza

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gastrorezistentné kapsuly obsahujú sacharózu. Pacienti so zriedkavo sa vyskytujúcimi vrodenými ťažkosťami ako sú intolerancia fruktózy, poruchy vstrebávania glukózy-galaktózy či nedostatok sacharázy-izomaltázy nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s vplyvom na CNS: riziko užívania duloxetínu v kombinácii s inými liekmi s vplyvom na CNS nebolo systematicky hodnotené, okrem prípadov opísaných v tejto časti. V dôsledku toho sa pri užívaní DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi a látkami, vrátane alkoholu a liekov so sedatívnym účinkom (napr. benzodiazepíny, morfinomimetiká, antipsychotiká, fenobarbital, sedatívne antihistaminiká) odporúča postupovať s opatrnosťou.

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO): z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu sa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nemá používať v kombinácii s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) alebo minimálne 14 dní od ukončenia liečby IMAO. Vychádzajúc z biologického polčasu duloxetínu, liečbu s IMAO je možné začať najskôr 5 dní po vysadení DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (pozri časť 4.3).

U selektívnych reverzibilných IMAO, ako je moklobemid, je riziko vzniku sérotonínového syndrómu nižšie. Súbežné užívanie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM so selektívnymi reverzibilnými IMAO sa však neodporúča (pozri časť 4.4).

Sérotonínový syndróm: sérotonínový syndróm bol v zriedkavých prípadoch zaznamenaný u pacientov, ktorí užívali selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) (napr. paroxetín, fluoxetín) spolu s liekmi, ktoré majú sérotonergické účinky. Opatrnosť sa odporúča v prípade, ak sa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM užíva súbežne so sérotonergickými antidepresívami akými sú SSRI, s tricyklickými antidepresívami ako klomipramín alebo amitriptylín, s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), venlafaxínom či triptánmi, tramadolom, petidínom a tryptofánom.

Účinok duloxetínu na iné lieky

Lieky metabolizované CYP1A2: súčasné podávanie duloxetínu (60 mg dvakrát denne) nemalo významný vplyv na farmakokinetiku teofylínu, ktorý je substrátom CYP1A2.

Lieky metabolizované CYP2D6: duloxetín je mierny inhibitor CYP2D6. Keď sa duloxetín v dávke 60 mg dvakrát denne podal súčasne s jednorazovou dávkou dezipramínu (substrát CYP2D6), AUC dezipramínu sa trojnásobne zvýšila. Súčasné podávanie duloxetínu (40 mg dvakrát denne) zvyšuje AUC tolterodínu (2 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave o 71%, nijako však neovplyvnilo farmakokinetiku jeho aktívneho 5-hydroxy metabolitu; úprava dávkovania sa neodporúča. Opatrnosť sa však odporúča v prípade, že sa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM podáva súbežne s liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne izoenzýmom CYP2D6 (risperidón, tricyklické antidepresíva [TCAs] ako sú nortriptylín, amitriptylín a imipramín), najmä ak tieto majú úzky terapeutický index (ako je flekainid, propafenón a metoprolol).

Perorálne kontraceptíva a iné steroidné látky: výsledky štúdií *in vitro* preukázali, že duloxetín neindukuje katalytickú aktivitu izoenzýmov CYP3A. Špecifické *in vivo* liekové interakčné štúdie zrealizované neboli.

Antikoagulancia a antiagregancia: Opatrnosť je potrebná, keď sa duloxetín kombinuje s perorálnymi antikoagulanciami alebo antiagreganciami kvôli možnému zvýšeniu rizika krvácania, ktoré sa pripisuje farmakodynamickej interakcii. Okrem toho sa zaznamenali zvýšené hodnoty INR u pacientov liečených warfarínom, ktorým sa súčasne podával duloxetín. Avšak súčasné podávanie duloxetínu s warfarínom zdravým dobrovoľníkom v ustálenom stave v rámci farmakologického klinického skúšania nemalo za následok klinicky významné zmeny INR oproti počiatočným hodnotám ani zmeny farmakokinetiky R- alebo S- warfarínu.

Účinok iných liekov na duloxetín

Antacidá a antagonisti H₂ receptorov: súbežné podávanie duloxetínu a antacid obsahujúcich hliník a horčík alebo duloxetínu s famotidínom nijako významne neovplyvnilo rýchlosť či rozsah absorpcie duloxetínu po podaní dávky 40 mg perorálne.

Inhibítory CYP1A2: keďže CYP1A2 sa zúčastňuje na metabolizme duloxetínu, súčasné užívanie duloxetínu spolu so silnými inhibítormi CYP1A2 pravdepodobne vedie k zvýšenej koncentrácii duloxetínu. Fluvoxamín (100 mg raz denne) ako silný inhibitor CYP1A2, znížil zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o približne 77%, pričom 6-násobne vzrástla AUC_{0-t}. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa preto nemá podávať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP1A2 typu fluvoxamín (pozri časť 4.3).

Induktory CYP1A2: populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že fajčiari majú takmer o 50% nižšie plazmatické koncentrácie duloxetínu než nefajčiari.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití duloxetínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri hladinách systémovej expozície (AUC) duloxetínu nižších než je maximálna klinická expozícia (pozri časť 5.3).

Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Ako aj u iných sérotonergických liekov, ak matka užívala krátko pred pôrodom duloxetín, u novorodenca sa môžu vyskytnúť príznaky z vysadenia.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa má užívať v priebehu gravidity len vtedy, ak jej

potenciálny prínos prevýši možné riziko pre plod. Ženy, ktoré otehotnejú alebo zamýšľajú otehotnieť v priebehu liečby, je potrebné informovať, aby na to upozornili svojho lekára.

Dojčenie

Duloxetín je veľmi málo vylučovaný do materského mlieka vychádzajúc zo štúdie so 6 dojčiacimi ženami, ktoré nedojčili svoje deti. Odhadovaná denná dávka u dojčat'a v mg/kg je približne 0,14% dávky podanej matke (pozri časť 5.2). Keďže nie je známa bezpečnosť podávania duloxetínu u dojčiat, užívanie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM môže súvisieť s útlmom a závratom. Pacienti sa majú poučiť, že v prípade, ak sa u nich objaví útlm alebo závrat, majú sa vyvarovať potenciálne nebezpečných úloh, akými sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka 1 uvádza výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný zo spontánnych hlásení a v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (celkovo 6 828 pacientov, 4 199 na duloxetín a 2 629 na placebo).

Najčastejšie uvádzané nežiaduce reakcie u pacientov s diabetickou neuropatickou bolesťou liečených DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM boli: nauzea; bolesť hlavy, sucho v ústach a spavosť a závrat.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>					
	Pokles hmotnosti	Nárast hmotnosti Zvýšená kreatinínfosfokináza	Zvýšený cholesterol v krvi		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>					
	Palpitácie	Tachykardia Supraventrikulárna arytmia, hlavne atriálna fibrilácia			
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Bolesť hlavy (14,3%) Spavosť (10,7%) Závrat (10,2%)	Tras Parestézia	Myoklónia Nervozita Porucha pozornosti Letargia Porucha chuti Dyskinéza Syndróm nepokojných nôh Znížená kvalita spánku	Kŕč ¹		Sérotonínový syndróm Extrapiramídové symptómy Akátízia Psychomotorický nepokoj

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
<i>Poruchy oka</i>					
	Nejasné videnie	Mydriáza Poruchy zraku	Glaukóm		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Tinitus ¹	Vertigo Bolesť ucha			
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>					
	Zívanie	ZvIERanie hrdla Epistaxa			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>					
Nauzea (24,3%) Sucho v ústach (12,8%)	Zápcha Hnačka Vracanie Dyspepsia Plynatosť	Gastroenteritída Grganie Gastritída	Stomatitída Zápach dychu Haematochézia		Gastrointestinálne krvácanie
<i>Poruchy obličiek a močovej sústavy</i>					
		Zadržiavanie močenia Dyzúria Močenie s oneskoreným štartom Polyúria Slabý prúd moču	Abnormálny zápach moču		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					
	Zvýšené potenie Vyrážka	Nočné potenie Urtikária Kontaktná dermatitída Studený pot Fotosenzitívne reakcie Zvýšený sklon k tvorbe modrín			Angioneurotický edém Stevens-Johnsonov syndróm
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					
	Muskuloskeletálna bolesť Napätie svalov Svalový kŕč	Záškľby svalov	Trizmus		
<i>Poruchy endokrinného systému</i>					
			Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>					
	Pokles chuti do jedla	Hyperglykémia (hlásené hlavne u pacientov s diabetom)	Dehydratácia Hyponatrémia		SIADH
<i>Infekcie a nákazy</i>					
		Laryngitída			

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Frekvencia nie je známa
<i>Cievne poruchy</i>					
	Sčervenanie	Zvýšený krvný tlak Chlad periférnej časti končatín Ortostatická hypotenzia ² Synkopa ²			Hypertenzia Hypertenzná kríza
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>					
	Únava Bolesť brucha	Neobvyklé pocity Pocit chladu Smäd Zimnica Malátnosť Pocit tepla Porucha chôdze			Bolesť v hrudi
<i>Poruchy imunitného systému</i>					
			Hypersenzitivita Anafylaktická reakcia		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					
		Zvýšené pečeňové enzýmy (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Hepatitída ³ Akútne poškodenie pečene			Žltáčka Zlyhanie pečene
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>					
	Erekttilná dysfunkcia	Porucha ejakulácie Oneskorená ejakulácia Sexuálna dysfunkcia Gynekologické krvácanie	Menopauzálne symptómy		
<i>Psychické poruchy</i>					
	Nespavosť Agitácia Pokles libida Úzkosť Abnormálny orgazmus Abnormálne sny	Porucha spánku Škrípanie zubami Dezorientácia Apatia	Mánia Halucinácie Agresia a hnev ⁴		Suicidálne myšlienky ⁵ Suicidálne správanie ⁵

¹ Boli hlásené tiež prípady kŕčov a tinitu po skončení liečby.

² Hlavne na začiatku liečby boli hlásené prípady ortostatickej hypotenzie a synkopy.

³ Pozri časť 4.4

⁴ Boli hlásené prípady agresie a hnevu hlavne na začiatku liečby duloxetínom alebo po skončení liečby.

⁵ Boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania počas liečby duloxetínom alebo v krátkom čase po skončení liečby (pozri časť 4.4).

Vysadenie duloxetínu (hlavne náhle) vedie často k vzniku príznakov z vysadenia. Najčastejšie sú hlásené tieto príznaky: závrat, senzorické poruchy (vrátane parestézie), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), agitovanosť alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tras, bolesť hlavy, podráždenosť, hnačka a zvýšené potenie.

Zvyčajne sú tieto reakcie, v prípade SSRI a SNRI, slabé až mierne a samé odznejú, avšak u niektorých pacientov môžu byť vážne a/alebo dlhšieho trvania. Preto sa odporúča, ak nie je liečba duloxetínom ďalej potrebná, postupné vysadenie liečby znižovaním dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

V 12-týždňovej akútnej fáze troch klinických štúdií s duloxetínom u pacientov trpiacich diabetickou neuropatickou bolesťou došlo u pacientov liečených duloxetínom k miernemu, avšak štatisticky významnému zvýšeniu hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA_{1c} boli stabilné aj u pacientov liečených duloxetínom aj u pacientov s placebom. V následnej fáze týchto štúdií, ktorá trvala až 52 týždňov, sa objavilo v oboch skupinách pacientov zvýšenie hodnoty HbA_{1c}, pričom priemerné zvýšenie bolo o 0,3% vyššie v skupine pacientov liečených duloxetínom. Zaznamenalo sa tiež mierne zvýšenie glukózy v krvi nalačno a celkového cholesterolu u pacientov liečených duloxetínom, pričom tieto laboratórne testy v kontrolnej skupine ukázali mierny pokles.

Elektrokardiogramy boli vykonané u 528 pacientov liečených duloxetínom a u 205 pacientov liečených placebom s diabetickou neuropatickou bolesťou v rámci klinických štúdií v trvaní až 13 týždňov. QT interval korigovaný podľa srdcovej frekvencie sa u pacientov liečených duloxetínom nelíšil od toho zisteného u placebom liečených pacientov. V rámci porovnania pacientov liečených duloxetínom a pacientov liečených placebom pri meraniach QT, PR, QRS, a QTcB žiadne klinicky významné rozdiely zistené neboli.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali prípady predávkovania duloxetínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi, v dávke 5 400 mg. Vyskytlo sa i niekoľko prípadov úmrtia, najmä pri predávkovaní kombináciou liekov, ale aj pri predávkovaní samotným duloxetínom v dávke približne 1000 mg. Príznaky a symptómy predávkovania (samotným duloxetínom alebo v kombinácii s inými liekmi) zahŕňajú somnolenciu, kómu, sérotonínový syndróm, záchvaty, vracanie a tachykardia.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum duloxetínu, ale ak sa vyskytne sérotonínový syndróm, má sa zvážiť špecifická liečba (ako je cyproheptadín a/alebo kontrola teploty). Je potrebné zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest. Zároveň sa odporúča monitorovať funkciu srdca ako aj všetky vitálne funkcie, spolu s náležitými symptomatickými a podpornými opatreniami. Výplach žalúdka sa môže indikovať, ak je prevedený ihneď po požití alebo u symptomatických pacientov. Aktívne uhlie môže byť prospešné na obmedzenie absorpcie. Duloxetín má rozsiahly objem distribúcie a je málo pravdepodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfúzia či výmenná perfúzia mohli byť v tomto prípade prospešné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva. ATC kód: N06AX21.

Duloxetín je kombinovaný inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (5-HT) a noradrenalínu (NA). Slabo inhibuje spätné vychytávanie dopamínu, bez významnej afinity k histamínovým,

dopaminergným, cholinergickým a adrenergickým receptorom. V závislosti od dávky zvyšuje duloxetín extracelulárne hladiny sérotonínu a noradrenalinu v rozličných častiach mozgu zvierat.

V predklinických modeloch neuropatickej a zápalovej bolesti duloxetín normalizoval prah bolesti a v rámci modelu perzistujúcej bolesti zmiernoval bolestivé reagovanie. Predpokladá sa, že inhibičný účinok duloxetínu na bolesť je dôsledkom potenciácie zostupných bolestí inhibujúcich dráh v centrálnom nervovom systéme.

Účinnosť duloxetínu v liečbe diabetickej neuropatickej bolesti bola preukázaná v dvoch randomizovaných, 12 týždňov trvajúcich, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s pevne stanovenou dávkou u dospelých (22 až 88 rokov), ktorí minimálne 6 mesiacov trpia diabeticou neuropatickou bolesťou. Pacienti, ktorí spĺňali diagnostické kritériá pre veľkú depresívnu poruchu boli z týchto výskumných štúdií vylúčení. Primárnym parametrom bola týždenná stredná hodnota 24-hodinovej priemernej bolesti, ktorú pacienti hodnotili na 11 bodovej Likertovej škále pričom si záznamy zapisovali do denníka.

V oboch štúdiách duloxetín v dávke 60 mg raz denne a 60 mg dvakrát denne viedol, v porovnaní s placebom, k významnému zmierneniu bolesti. U niektorých pacientov bol tento efekt zjavný už v priebehu prvého týždňa liečby. Rozdiel priemerného zlepšenia pri porovnaní oboch uvedených aktívnych ramien liečby nebol významný. Redukciu bolesti o minimálne 30% uviedlo približne 65% pacientov liečených duloxetínom v porovnaní so 40% pacientov liečených placebom. Počty zodpovedajúce aspoň 50% redukcii bolesti boli 50% a 26%. Hodnoty klinickej odpovede (zmiernenie bolesti o 50% a viac) boli analyzované s ohľadom na to, či pacient v priebehu liečby trpel spavosťou alebo nie. Z pacientov, ktorí netrpeli spavosťou bola klinická odpoveď zaznamenaná u 47% pacientov užívajúcich duloxetín a u 27% pacientov užívajúcich placebo. Podiel klinickej odpovede u pacientov, ktorí zaznamenali problémy so spavosťou bol 60% pri duloxetíne a 30% pri placebe. U pacientov, ktorí v priebehu 60 dní nezaznamenali zmiernenie bolesti ani o 30% bolo takéto zlepšenie v priebehu ďalšej liečby nepravdepodobné.

V dlhodobej otvorenej nekontrolovanej štúdii pretrvávalo zmenšenie bolesti u pacientov odpovedajúcich na 8-týždennú liečbu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg raz denne počas nasledujúcich 6 mesiacov, podľa merania zmeny skóre položky „24-hodinová priemerná bolesť“ na škále Brief Pain Inventory (BPI).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetín sa podáva ako samostatný enantiomér. Duloxetín sa extenzívne metabolizuje prostredníctvom oxidatívnych enzýmov (CYP1A2 a polymorfny CYP2D6) s následnou konjugáciou. Farmakokinetika duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (všeobecne 50–60%), čiastočne v súvislosti s pohlavím, vekom, fajčiarskymi návykmi a statusom metabolizéra CYP2D6. Duloxetín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva, pričom k C_{max} dochádza 6 hodín po podaní dávky. Absolútna perorálna biologická dostupnosť duloxetínu je 32% až 80% (priemer 50%). Potrava predlžuje čas potrebný na dosiahnutie najvyššej koncentrácie zo 6 na 10 hodín a okrajovo znižuje rozsah absorpcie (približne 11%). Tieto zmeny nemajú žiadnu klinickú významnosť. Duloxetín sa priemerne v 96% viaže na proteíny v ľudskej plazme. Duloxetín sa viaže tak na albumín ako aj na alfa-1-kyslý glykoproteín. Väzba na proteíny nie je ovplyvnená poškodením funkcie obličiek či pečene.

Duloxetín sa extenzívne metabolizuje a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým močom. Obidva cytochrómy P450–2D6 ako aj 1A2 katalyzujú tvorbu dvoch hlavných metabolitov, glukuronidového konjugátu 4-hydroxyduloxetínu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy 6-metoxyduloxetínu. Vychádzajúce zo štúdií *in vitro*, cirkulujúce metabolity duloxetínu sú považované za farmakologicky neaktívne. Farmakokinetika duloxetínu u pacientov, ktorí sú slabými metabolizérmi CYP2D6, nebola špecificky sledovaná. Obmedzené údaje naznačujú, že plazmatické hladiny duloxetínu sú u týchto pacientov vyššie.

Polčas eliminácie duloxetínu sa pohybuje v rozmedzí od 8 do 17 hodín (priemerne 12 hodín). Plazmatický klírens po intravenózne aplikácii dávky sa pohybuje v rozpätí 22 l/h až 46 l/h (priemerne 36 l/h). Zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu po perorálnom podaní sa pohybuje od 33 to 261 l/h (priemer 101 l/h).

Špeciálne skupiny pacientov:

Pohlavie: medzi mužmi a ženami boli zistené farmakokinetické rozdiely (zdanlivý plazmatický klírens je u žien asi o 50% nižší). Vychádzajúc z prekryvania sa rozmedzia klírensu, farmakokinetické rozdiely na základe pohlavia neoprávňujú k odporúčaniam užívania nižších dávok u pacientok.

Vek: farmakokinetické rozdiely boli zistené medzi mladšími a staršími ženami (≥ 65 rokov) (u starších pacientok sa zvyšuje AUC asi o 25% a polčas vylučovania je asi o 25% dlhší), magnitúda týchto zmien však nie je dostatočná na to, aby oprávňovala úpravu dávkovania. Všeobecne sa odporúča opatrnosť pri liečbe starších (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek: pacienti s obličkovým ochorením v konečnej fáze (End Stage Renal Disease - ESRD) podrobní sa dialýze mali oproti zdravým jedincami dvakrát vyššie hodnoty C_{max} a AUC duloxetínu. Farmakokinetické údaje o duloxetíne u pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek sú obmedzené.

Poškodenie funkcie pečene: stredne závažné poškodenie pečene (Child Pugh trieda B) malo vplyv na farmakokinetiku duloxetínu. V porovnaní so zdravými jedincami, u pacientov so stredne závažným poškodením pečene bol zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o 79% nižší, zdanlivý terminálny polčas 2,3 krát dlhší a AUC 3,7 krát vyššie. Farmakokinetika duloxetínu a jeho metabolitov u pacientov s miernou alebo závažnou nedostatočnosťou pečene nebola sledovaná.

Dojčiace matky: Dispozícia duloxetínu bola skúmaná u 6 dojčiacich žien, ktoré boli minimálne 12 týždňov po pôrode. Duloxetín je detekovateľný v materskom mlieku a rovnovážne koncentrácie v materskom mlieku tvoria asi jednu štvrtinu plazmatickej koncentrácie. Množstvo duloxetínu v materskom mlieku je približne 7 $\mu\text{g/deň}$ pri dávkovaní 40 mg 2x denne. Laktácia neovplyvňovala farmakokinetiku duloxetínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štandardnej sérii testov duloxetín nebol genotoxický a u potkanov nebol karcinogénny. V štúdiu karcinogenity u potkanov boli v pečeni pozorované multijadrové bunky bez prítomnosti iných histopatologických zmien. Mechanizmus, ktorý to spôsobuje, ani klinická závažnosť, nie sú známe. U samičiek myší, ktoré dostávali duloxetín počas 2 rokov, bola iba pri vysokej dávke zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov a karcinómov, tieto však boli považované za sekundárne následky indukcie mikrozomálnych hepatálnych enzýmov. Nie je známe, či sú tieto údaje získané pozorovaním myší, relevantné pre ľudí. Samičky potkanov, ktoré dostávali duloxetín (45 mg/kg/deň) pred a počas párenia a na počiatku gravidity, mali pokles príjmu materskej potravy a telesnej hmotnosti, poruchy estrálneho cyklu, pokles indexu živonarodeného a žijúceho potomstva a retardáciu rastu potomstva pri úrovniach systémovej expozície, ktoré podľa odhadu dosahovali väčšinou úroveň maximálnej klinickej expozície (AUC). V štúdiu embryotoxicity u králikov bola pri úrovniach systémovej expozície pod maximálnou klinickou expozíciou (AUC) pozorovaná vyššia incidencia kardiovaskulárnych a skeletálnych malformácií. V inej štúdiu, ktorá skúmala vyššiu dávku inej soli duloxetínu, žiadne malformácie pozorované neboli. V rámci štúdií prenatálnej/postnatálnej toxicity u potkanov duloxetín induktoval nežiaduce účinky v správaní mláďat pri expozíciách nižších ako je maximálna klinická expozícia (AUC).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Hypromelóza
Acetosukcinát hypromelózy
Sacharóza
Cukrové guľôčky
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Trietylcitrát

Obal kapsuly:

60 mg:
Želatína
Laurylsíran sodný
Oxid titaničitý (E171)
Indigokarmín (E132)
Žltý oxid železitý (E172)
Potravínarsky biely atrament

Potravinársky biely atrament obsahuje:

Oxid titaničitý (E171)
Propylénglykol
Šelak
Povidón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyvinylchloridový (PVC), polyetylénový (PE) a polychlorotrifluoroetylénový (PCTFE) blister zapečatený hliníkovou fóliou.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg je dostupný v baleniach po 28 a 98 kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/471/011-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

8. októbra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITELIA
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém farmakobdelosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol systém farmakobdelosti, ako je popísaný vo verzii 5.2 apríla 2009 v Module 1.8.1 registračnej dokumentácie, zavedený a funkčný pred uvedením do obehu a pokiaľ je liek v obehu.

Plán riadenia rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonávať štúdie a ďalšie aktivity týkajúce sa farmakobdelosti, ktoré sú vymenované v Pláne pre farmakobdelosť, ako to bolo schválené v revízii 0 Plánu riadenia rizík (Risk Management Plan) zo dňa 24.4.2008 v Module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v ďalších aktualizáciách Plánu riadenia rizík schválených CHMP.

Podľa smernice CHMP pre systémy riadenia rizika humánnych liekov (CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use) sa má aktualizácia Plánu riadenia rizík podať v rovnakom čase ako nasledujúci Periodický rozbor bezpečnosti lieku (Periodic Safety Update Report).

Okrem toho sa má Plán riadenia rizík podať:

- Ak sa vyskytnú nové informácie, ktoré môžu ovplyvniť v súčasnosti platnú Špecifikáciu bezpečnosti, Plán pre farmakobdelosť alebo činnosti na minimalizáciu rizika
- V priebehu 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (farmakobdelosť alebo minimalizácia rizika)
- Na požiadanie Európskej liekovej agentúry (EMA).

PSURy

Cyklus PSUR Duloxetine Boehringer Ingelheim korešponduje s cyklom odkazovaného lieku Aricclaim, pokiaľ nie je uvedené inak.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA S 30 MG TVRDÝMI GASTROREZISTENTNÝMI KAPSULAMI

1. NÁZOV LIEKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Duloxetín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 30 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PISME

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Duloxetín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA SO 60 MG TVRDÝMI GASTROREZISTENTNÝMI KAPSULAMI

1. NÁZOV LIEKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Duloxetín

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 60 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Duloxetín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly **DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly** Duloxetínumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
3. Ako užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM A NA ČO SA POUŽÍVA

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zvyšuje hladinu sérotonínu a noradrenalinu v nervovom systéme.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa užíva u dospelých na liečbu stavu, ktorý sa nazýva diabetická neuropatická bolesť (zvyčajne sa popisuje ako pálčivá, bodavá, pichľavá či vystreľujúca, alebo sa podobá na bolesť po rane elektrickým prúdom. V postihnutom mieste môže dôjsť k strate citlivosti alebo vnemy ako dotyk, teplo, chlad alebo tlak môžu spôsobovať bolesť).

Účinok DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM môžu mnohí pacienti s diabetickou neuropatickou bolesťou zaznamenať už v priebehu jedného týždňa liečby.

2. SKÔR AKO UŽIJETE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Neužívajte DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM keď:

- ste alergický (precitlivý) na duloxetín alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
- keď máte ochorenie pečene
- keď máte vážne poškodené obličky
- keď užívate alebo ste v priebehu posledných 14 dní užívali iné antidepresívne lieky nazývané inhibítory monoaminoxidázy (IMAO) (pozri aj nižšie v časti: „Užívanie iných liekov“)
- keď užívate fluvoxamín, ktorý sa zvyčajne užíva na liečbu depresie, ciprofloxacín alebo enoxacín, ktoré sa užívajú na liečbu niektorých infekcií.

Ak máte vysoký krvný tlak, oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár Vám povie, či máte užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Nasledujú dôvody, prečo by DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM mohol byť pre Vás nevhodný. Skôr ako začnete tento liek užívať, informujte sa u svojho lekára ak:

- užívate iné lieky na liečbu depresie (pozri časť „Užívanie iných liekov“)
- užívate ľubovník bodkovaný, bylinný prípravok (*Hypericum perforatum*).
- máte choré obličky.
- mali ste záchvaty.
- ste v minulosti trpeli mániou
- trpíte bipolárnou poruchou.
- máte problémy s očami, napr. niektorý typ glaukómu (zvýšený vnútroočný tlak).
- máte v anamnéze poruchy krvácanosti (ľahko sa Vám tvoria podliatiny).
- je u Vás riziko nízkej hladiny sodíka.
- ste v súčasnej dobe liečený iným liekom, ktorý môže spôsobiť poškodenie pečene.
- Užívate iné lieky obsahujúce duloxetín.
- máte intoleranciu na niektoré cukry (pozri koniec časti 2).
- zvažujete, že prestanete užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (pozri časť 3).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM môže vyvolať nepokoj alebo neschopnosť pokojne sedieť alebo stáť. Ak sa Vám to stane, povedzte to, prosím, lekárovi.

Myšlienky na samovraždu a zhoršenie depresie alebo úzkostnej poruchy

Ak máte depresiu a/alebo máte úzkostnú poruchu, môžu sa u Vás niekedy objaviť myšlienky na sebaopoškodzovanie alebo samovraždu. Ich výskyt sa môže zvýšiť na začiatku prvej liečby antidepresívom, pretože tieto lieky účinkujú až po nejakom čase, zvyčajne po dvoch týždňoch, niekedy aj neskôr.

Pravdepodobnosť ich výskytu je vyššia ak ste:

- mali predtým myšlienky na samovraždu alebo sebaopoškodzovanie
- mladý dospelý človek. Informácie z klinických štúdií preukázali zvýšené riziko samovražedného správania u dospelých do 25 rokov s psychickými poruchami, ktorí boli liečení antidepresívom

Ak sa u Vás vyskytnú kedykoľvek myšlienky na sebaopoškodzovanie alebo samovraždu, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo nemocnicu.

Možno by bolo užitočné povedať Vaším príbuzným alebo blízkym priateľom, že máte depresiu alebo úzkostnú poruchu a požiadať ich, aby si prečítali túto písomnú informáciu. Môžete ich požiadať, aby Vám povedali, keď sa im bude zdať, že sa Vaša depresia alebo úzkosť zhoršuje alebo zistia zmeny vo Vašom správaní.

Podávanie deťom a mladistvým mladším ako 18 rokov

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sa za normálnych okolností nesmie užívať u detí a mladistvých mladších ako 18 rokov. Tiež by ste mali vedieť, že u pacientov mladších ako 18 rokov užívajúcich lieky z tejto skupiny je zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako sú pokus o samovraždu, rozmyšľanie o samovražde a nepriateľský postoj (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť). Napriek tomu lekár môže DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM predpísať pacientom mladším ako 18 rokov na základe rozhodnutia, že je to v ich najlepšom záujme. Ak Váš lekár predpísal DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pacientovi mladšiemu ako 18 rokov a Vy sa chcete podrobnejšie informovať, obráťte sa, prosím, opätovne na Vášho lekára. Lekára informujte, ak sa u pacienta mladšieho ako 18 rokov užívajúceho DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM objavia alebo zhoršia hore uvedené príznaky. Tiež ešte neboli u tejto vekovej skupiny zistené účinky dlhodobého podávania DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM na bezpečnosť týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, oznámte to prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Hlavná zložka DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, duloxetín, sa používa aj v iných liekoch na iné ochorenia:

- depresia, úzkosť a inkontinencia moču

Je nutné vyvarovať sa používania viac ako jedného z týchto liekov súčasne. Overte si u svojho lekára, či už užívate iné lieky obsahujúce duloxetín. O tom, či môžete užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM spolu s inými liekmi, má rozhodnúť Váš lekár. **Bez toho, že by ste sa informovali u**

svojho lekára, nezačínajte ani neprestávajúť užívať ktorýkoľvek liek, vrátane voľne dostupných liekov či bylinných liečiv.

Mali by ste oznámiť svojmu lekárovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO): DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nemáte užívať, ak súčasne užívate, alebo ste v priebehu posledných 14 dní užívali, iný antidepresívny liek nazývaný inhibítor monoaminoxidázy (IMAO). Užívanie niektorého IMAO spolu s mnohými liekmi, ktoré sú na lekárske predpis, vrátane DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, môže vyvolať vážne či dokonca život ohrozujúce vedľajšie účinky. Ak ste prestali užívať niektorý IMAO, minimálne 14 dní musíte počkať, kým budete môcť začať užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Zároveň, ak ste prestali užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, musíte počkať minimálne 5 dní, než začnete užívať niektorý IMAO.

Lieky, ktoré spôsobujú ospalosť: patria sem lieky, ktoré Vám predpisuje lekár, vrátane benzodiazepínov, silných liekov proti bolesti, antipsychotík, fenobarbitalu, antihistaminík.

Lieky, ktoré zvyšujú hladinu sérotonínu: triptány, tramadol, tryptofán, SSRI (ako sú paroxetín a fluoxetín), tricyklické antidepresíva (ako sú klomipramín, amitriptylín), petidín, ľubovník bodkovaný a venlafaxín. Tieto lieky zvyšujú riziko vzniku vedľajších účinkov; ak sa u Vás pri užívaní týchto liekov spolu s DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM prejaví akékoľvek nezvyčajné príznaky, mali by ste vyhľadať lekára.

Perorálne antikoagulanty: lieky na zriedenie krvi, oznámte to svojmu lekárovi. Tieto lieky by mohli zvýšiť riziko krvácania.

Užívanie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM s jedlom a nápojmi

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je možné užívať s jedlom i bez jedla. Kým užívate DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, používajte alkohol s mimoriadnou opatrnosťou.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Oznámte svojmu lekárovi ak:

- otehotníte alebo sa usilujete otehotniť počas užívania DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM môžete užívať len v prípade, že ste s lekárom prebrali možné prínosy a možné riziká pre Vaše nenarodené dieťa.
- dojčíte. Užívanie DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM počas dojčenia sa neodporúča. Mali by ste sa poradiť so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM môže u Vás spôsobiť únavu alebo závrat. Nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje či stroje, kým nezistíte, ako na Vás DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pôsobí.

Dôležité informácie o niektorých zložkách DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM obsahuje **sacharózu**. Ak Vám Váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektorý druh cukru, kontaktujte ho pred podaním tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Vždy užívajte DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je 1 kapsula (60 mg) jedenkrát denne, avšak dávku, ktorá je správna práve pre Vás, Vám predpíše lekár.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je určený na vnútorné použitie. Celú kapsulu by ste mali prehltnúť a zapíť vodou.

Aby ste nezabudli užiť DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, užívajte ho každý deň v rovnakom čase.

Konzultujte s lekárom o tom, ako dlho máte užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Bez konzultácie s lekárom neprestávajúce DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM užívať.

Ak užijete viac DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ako máte

Ak ste užili väčšie množstvo DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ako Vám predpísal Váš lekár, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Ak ste zabudli užiť dávku, urobte tak hneď, ako si na to spomeniete. Avšak, ak sa tak stalo v čase, keď máte užiť svoju ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli, a vezmite si iba jednu dávku ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Neužívajte väčšie množstvo DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ako Vám bolo predpísané na jeden deň.

Ak prestanete užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

NEPRESTÁVAJTE užívať kapsuly, ak tak nenariadil Váš lekár, a to ani vtedy, ak sa budete cítiť lepšie. Ak lekár dospeje k rozhodnutiu, že už ďalej DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nepotrebujete, vyzve Vás, aby ste najmenej dva týždne pred úplným ukončením liečby znižovali dávky. Niektorí pacienti, ktorí náhle prestali užívať DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, mali príznaky ako sú:

- závrat, pocity pálenia kože, poruchy spánku (živé sny, nočné mory, nespavosť), nepokoj alebo rozrušenie, úzkosť, nevoľnosť (nutkanie na vracanie) alebo vracanie, tras, bolesti hlavy, podráždenosť, hnačka alebo zvýšené potenie. Tieto príznaky zvyčajne nebývajú závažné a v priebehu niekoľkých dní odznejú; ak však máte príznaky, ktoré sú problémové, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Tieto účinky sú však zvyčajne mierne až stredne závažné a často po niekoľkých týždňoch vymiznú.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u viac ako 10 zo 100 liečených pacientov)

- pocit na vracanie (vracanie), spavosť, bolesť hlavy, závrat a sucho v ústach

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u 1 až 10 zo 100 liečených pacientov)

- únava, problémy so spánkom, úzkosť, pocity nepokoja alebo neobvyklé sny
- triaška alebo porucha citlivosti vrátane poruchy citlivosti alebo pálenia kože
- hnačka, zápcha, pocit na vracanie (vracanie), pálenie záhy, plynatosť, bolesť žalúdka
- tinitus (vnímanie zvukov v ušiach bez vonkajšieho podnetu)
- rozmazané videnie
- pocit búšenia srdca, sčervenanie, zvýšené potenie, nočné potenie
- problémy s dosiahnutím erekcie, menšia sexuálna túžba
- (svrbiaca) vyrážka
- bolesť svalov, napätie svalov, svalový kŕč
- častejšie zívanie.
- strata chuti do jedla, úbytok telesnej hmotnosti.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u 1 až 10 z 1 000 liečených pacientov)

- zápal hrdla.
- pocit dezorientácie, pocit ospalosti, nedostatok motivácie
- zmena chuti, porucha pozornosti, strnulosť, kŕče a mimovoľné pohyby svalov, svalové záškľby, nezvyčajný spôsob chôdze
- znížená kvalita spánku
- syndrón nepokojných nôh
- grganie, zlé trávenie, gastroenteritída
- závrat, bolesť ucha
- zápal pečene, ktorý môže spôsobiť bolesť brucha
- rozšírené zreničky (tmavý stred oka), porucha zraku
- rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca
- sexuálne problémy, vrátane zmien v ejakulácii a neobvyklého orgazmusu
- neobvyklá menštruácia, vrátane silnej alebo dlhotrvajúcej menštruácie
- alergické reakcie, zvýšený sklon k tvorbe modrín, pľuzgiere alebo citlivosť na slnečné svetlo
- zvýšenie krvného tlaku, pocit chladu v prstoch rúk a/alebo nôh, pocit závratu (hlavne pri prudkom vstávaní), studený pot, chvenie alebo mdloby
- zvýšená hladina cukru v krvi
- zvýšená potreba močiť, potreba močiť v noci, ťažkosti s močením alebo neschopnosť močiť alebo znížené množstvo moču
- škripanie zubami, pocit tepla/chladu, smäd, zvieranie hrdla, krvácanie z nosa
- prírastok na hmotnosti

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u 1 až 10 z 10 000 liečených pacientov)

- znížená aktivita štítnej žľazy
- dehydratácia
- mánia (hyperaktivita, rýchle myslenie a znížená potreba spánku)
- zápach z úst.
- zvýšený vnútroočný tlak (glaukóm)
- menopauzálne symptómy
- stiahnutie svalov čeľuste
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, nízke hladiny sodíka v krvi (príznaky sú pocit na vracanie a nevoľnosť so svalovou slabosťou alebo zmätenosť)
- závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje problémy s dýchaním alebo závrat alebo žihľavku
- záchvaty

Ďalšie možné vedľajšie účinky

- halucinácie, samovražedné myšlienky, správanie, agresivita a hnev
- pocit nepokoja alebo neschopnosť pokojne sedieť alebo stáť alebo „sérotonínový syndróm“ (zriedkavá reakcia, ktorá môže vyvolať pocity veľkého šťastia, ospalivosť, nemotornosť, nepokoj, pocit opitosti, horúčku, potenie alebo svalovú stuhnutosť), záchvaty
- svetločervená krv v stolici, vracanie krvi alebo čierna smolnatá stolica
- neobvyklý zápach moču
- syndróm neadekvátneho vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH)
- bolesť v hrudi
- žlté sfarbenie kože (žltáčka), zlyhanie pečene, Stevens-Johnsonov syndróm, náhly opuch kože alebo slizníc (angioedém)

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajúte v pôvodnom obale. Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM obsahuje

Liečivo je duloxetín.

Každá kapsula obsahuje 30 alebo 60 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly: hypromelóza, acetosukcinát hypromelózy, sacharóza, cukrové guľôčky, mastenec, oxid titaničitý (E171), trietylcitrát.

Kapsula: želatína, laurylsíran sodný, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), žltý oxid železitý (E172) (iba 60 mg) a potravinársky zelený atrament (30 mg) alebo potravinársky biely atrament (60 mg).

Potravinársky zelený atrament: syntetický čierny oxid železitý (E172), syntetický žltý oxid železitý (E172), propylénglykol, šelak.

Potravinársky biely atrament: oxid titaničitý (E171), propylénglykol, šelak, povidón.

Ako vyzerá DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a obsah balenia

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je tvrdá gastrorezistentná kapsula.

Každá kapsula DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM obsahuje guľôčky duloxetínumchloridu v obale, ktorý ich chráni pred účinkami žalúdočnej kyseliny.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM je dostupný v dvoch silách: 30 a 60 mg.

30 mg kapsuly majú nepriehľadné biele telo s potlačou '30 mg' a nepriehľadné modré viečko s potlačou '9543'.

60 mg kapsuly majú nepriehľadné zelené telo s potlačou '60 mg' a nepriehľadné modré viečko s potlačou '9542'.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg je dostupný v baleniach po 7, 28 a 98 kapsúl.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg je dostupný v baleniach po 28 a 98 kapsúl.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemecko.

Výrobca: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španielsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.

Tél/Tel: +32 27 73 33 11

България

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

тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Tel: + 37 2 60 80 940

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A..

Tel: + 34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.

Tel: + 354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Tel: + 39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH

Tel.: +370 37 47 39 22

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 30 6 02 59 14

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH

Tel: +43 1 80 105 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 4403300

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda

Tel: +351 21 313 53 00

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky

Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB

Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 (0) 1256 315999

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.