

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ARICLAIM 30 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 30 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula lahko vsebuje do 56 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trde gastrorezistentne kapsule.

Neprozorno belo telo z vtisnjanim napisom '30 mg' ter neprozoren moder pokrovček z vtisnjeno oznako '9543'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolečine diabetične periferne nevropatije.

Zdravilo ARICLAIM je indicirano za zdravljenje odraslih.

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja prek 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120 mg na dan v enakomernih odmerkih. Plazemska koncentracija duloksetina izkazuje veliko različnost med posamezniki (glejte poglavje 5.2). Zato lahko nekaterim bolnikom, ki se na 60 mg odmerek ne odzovejo zadostno, koristi višji odmerek.

Odziv na zdravljenje je treba ovrednotiti po 2 mesecih. Pri bolnikih, ki imajo nezadosten uvodni odziv, dodatni odziv po preteku tega obdobja ni verjeten.

Terapevtsko korist je treba redno ponovno ocenjevati (vsaj enkrat na vsake tri mesece) (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje bolečine periferne diabetične nevropatije nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Posebne populacije

Starejši

Samo na podlagi starosti pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri zdravljenju starejših je, kot pri vsakem zdravilu, potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravila ARICLAİM ne smemo uporabljati pri bolnikih z obolenjem jeter, katerega posledica je okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravila ARICLAİM ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min; glejte poglavje 4.3).

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom ARICLAİM je treba odmerek zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov postopoma zmanjševati, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru, da se ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila ARICLAİM ne smemo uporabljati sočasno z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze - MAOI (glejte poglavje 4.5).

Obolenje jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 5.2).

Zdravila ARICLAİM ne smemo uporabljati v kombinaciji z zaviralci CYP1A2, kot so fluvoksamin, ciprofloksacin ali enoksacin, ker kombinacija povzroči povišane plazemske koncentracije duloksetina (glejte poglavje 4.5).

Hudo okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Uvedba zdravljenja z zdravilom ARICLAİM je kontraindicirana pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, ki lahko izpostavi bolnike možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Zdravilo ARICLAİM je treba pri bolnikih z manijo v anamnezi ali z diagnozo bipolarnе motnje in/ali epileptičnimi napadi uporabljati previdno.

Midriaza

V povezavi z duloksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju zdravila ARICLAİM bolnikom s povišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakotjem potrebna previdnost.

Krvni tlak in srčna frekvenca

Duloksetin je bil pri nekaterih bolnikih povezan s povišanjem krvnega tlaka in klinično pomembno hipertenzijo. To je lahko posledica noradrenergičnega učinka duloksetina. Pri duloksetinu so poročali o primerih hipertenzivne krize, zlasti pri bolnikih z obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugim srčnim obolenjem priporočamo spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bi povišana srčna frekvenca ali povišanje krvnega tlaka lahko vplivala na njihovo stanje, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. Previdnost je

potrebna tudi pri uporabi duloksetina z zdravili, ki lahko poslabšajo presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejeli duloksetin, je potrebno pretehtati znižanje odmerka ali postopno ukinitve (glejte poglavje 4.8). Duloksetin ne smemo uvesti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic na hemodializi (očistek kreatinina < 30 ml/min) se pojavijo povišane plazemske koncentracije duloksetina. Za bolnike s hudo okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.3. Za podatke o bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z duloksetinom pojavi potencialno življenjsko ogrožujoče stanje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih zdravil (vključno z SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina, na primer zaviralcev MAO, antipsihotikov ali drugih dopaminskih antagonistov, ki lahko vplivajo na serotonergične nevrotransmitterske sisteme (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, povišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzejo, bruhanje, drisko).

Če je sočasno zdravljenje z duloksetinom in drugimi serotonergičnimi zdravili, ki lahko vplivajo na serotonergične in/ali dopaminergične nevrotransmitterske sisteme klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvajanjem zdravljenja in pri zviševanju odmerkov.

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi zdravila ARICLAİM in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši.

Depresija, samomorilne misli in vedenje

Čeprav zdravilo ARICLAİM ni indicirano za zdravljenje depresije, njegova zdravilna učinkovina (duloksetin) obstaja tudi kot antidepresiv. Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča. Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.8). Zdravniki bi morali bolnike vzpodbuditi k poročanju, če so kadarkoli imeli žalostne misli ali občutke ali simptome depresije. Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom ARICLAİM postane agitiran ali razvije simptome depresije, se je treba posvetovati s specialistom, depresija je namreč resno bolezensko stanje. V primeru, da se zdravnik odloči za farmakološko zdravljenje z antidepresivi, svetujemo postopno ukinitje zdravila ARICLAİM (glejte poglavje 4.2).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila ARICLAİM pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. V kliničnih preskušanjih med otroci in mladostniki, zdravljenimi z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so pogostejše opažali s samomorom povezana vedenja (poskusi samomora in

samomorilne misli) in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovalno vedenje in jezo). Če se na podlagi klinične potrebe za zdravljenje vseeno odločimo, moramo bolnika skrbno spremljati za primer pojava samomorilnih simptomov. Poleg tega so pomanjkljivi tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja.

Krvavitve

Pri selektivnih zaviralcih prevzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) in selektivnih zaviralcih prevzema noradrenalina (*selective noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*), vključno z duloksetinom, so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpura in krvavitve iz prebavil. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAID) ali acetilsalicilna kislina (*acetylsalicylic acid, ASA*)), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam je potrebna previdnost.

Hiponatriemija

Ob dajanju zdravila ARICLAIM so poročali o hiponatriemiji, vključno s primeri, ko je bila serumska koncentracija natrija pod 110 mmol/l. Hiponatriemija je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (*syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH*). O hiponatriemiji so v večini primerov poročali pri starejših, predvsem pri tistih, ki so imeli težave z ravnovesjem telesnih tekočin ali pa je bilo pri njih prisotno bolezensko stanje, ki lahko vodi do tega. Previdnost je potrebna pri bolnikih z večjim tveganjem za hiponatriemijo; denimo pri starejših, bolnikih s cirozo, dehidriranih bolnikih ali bolnikih, ki jemljejo diuretike.

Prekinitev zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 45 % bolnikov, ki so jemali zdravilo ARICLAIM in pri 23 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov opaženih pri SSRI in SNRI je odvisno od številnih dejavnikov, med drugim od trajanja zdravljenja in predpisanega odmerka ter stopnje zmanjševanja odmerka zdravila. Najpogostejše poročane reakcije so navedene v poglavju 4.8. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi zelo intenzivni. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek zdravila. Navadno so ti simptomi samoomejujoči in večinoma minejo v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi potrebami odmerek duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Jemanje duloksetina so povezovali s pojavom akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Ti simptomi se najpogostejše pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike z omenjenimi simptomi je večanje odmerka lahko škodljivo.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin se pod različnimi zaščitnimi imeni uporablja za več indikacij (zdravljenje bolečine zaradi diabetične nevropatije, velikih depresivnih motenj, generalizirane anksiozne motnje in stresne urinske inkontinence). Sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil se je potrebno izogibati.

Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov

Ob zdravljenju z duloksetinom so poročali o primerih okvare jeter, vključno z zvišanjem vrednosti jetrnih encimov (> 10-kratna zgornja meja normalnih vrednosti), hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Do večine okvar je prišlo v prvih nekaj mesecih zdravljenja. Pretežno je šlo za hepatocelularno okvaro jeter. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost.

Saharoza

ARICLAIM trde gastrozistentne kapsule vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zaradi nevarnosti za serotoninški sindrom duloksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Na podlagi razpolovnega časa duloksetina pa mora po prenehanju jemanja zdravila ARICLAIM preteči vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI (glejte poglavje 4.3).

Sočasno uporabo zdravila ARICLAIM s selektivnimi reverzibilnimi MAOI, kakršen je npr. moklobemid, odsvetujemo (glejte poglavje 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilen, neselektiven MAOI in ga bolniki, zdravljeni z zdravilom ARICLAIM, ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP1A2: ker je CYP1A2 vpleten v presnovo duloksetina, je verjetno, da bo sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci CYP1A2 povzročila višje koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg enkrat na dan), močan zaviralec CYP1A2, je znižal očitni plazemski očistek duloksetina za približno 77 % in povečal AUC_{0-t} za 6-krat. Zato zdravila ARICLAIM ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, denimo s fluvoksaminom (glejte poglavje 4.3).

Zdravila CŽS: tveganja uporabe duloksetina v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na CŽS, niso sistematično vrednotili, razen v primerih, opisanih v tem poglavju. Zato je pri jemanju zdravila ARICLAIM v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, ki vključujejo alkohol in pomirjevala (denimo benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbital, sedirajoči antihistaminiki), potrebna previdnost.

Serotonergična zdravila: pri bolnikih, ki so SSRI/ SNRI uporabljali sočasno s serotonergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoninškem sindromu. Če zdravilo ARICLAIM uporabljamo sočasno s serotonergičnimi zdravili, kot so SSRI, SNRI, s tricikličnimi antidepresivi, denimo, klomipraminom ali amitriptilinom, z MAOI, denimo moklobemidom ali linezolidom, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolom, petidinom in triptofanom, priporočamo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Učinek duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat na dan) ni značilno vplivalo na farmakokinetiko teofilina, substrata CYP1A2.

Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6: duloksetin je zmeren zaviralec CYP2D6. Pri dajanju duloksetina v odmerku 60 mg dvakrat na dan z enkratnim odmerkom dezipramina, substrata CYP2D6, je AUC dezipramina narasel 3-kratno. Sočasno dajanje duloksetina (40 mg dvakrat na dan) poveča AUC tolterodina (2 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja za 71 %, ne vpliva pa na farmakokinetiko njegovega aktivnega 5-hidroksi presnovka, zato ne priporočamo prilagajanja odmerjanja. Če zdravilo ARICLAIM dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi [*tricyclic antidepressants*, TCAs], kot so nortriptilin, amitriptilin in imipramin) in zlasti če imajo ozek terapevtski indeks (kot na primer s flekainidom, propafenonom in metoprololom), svetujemo previdnost.

Peroralni kontraceptivi in druge steroidne učinkovine: rezultati študij *in vitro* kažejo, da duloksetin ne inducira katalitske aktivnosti CYP3A. Specifične študije *in vivo* medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene.

Antikoagulant in antitrombotična zdravila: zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, ki ga lahko pripišemo farmakodinamični interakciji, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulant ali antitrombotičnimi zdravili. Pri sočasnem dajanju duloksetina pri

bolnikih, zdravljenih z varfarinom so poročali o povišanih vrednosti INR. Pri zdravih prostovoljcih, v okviru klinične farmakološke študije, hkratno dajanje duloksetina v kombinaciji z varfarinom v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo klinično značilne spremembe vrednosti INR glede na osnovno vrednost kot tudi ne spremembe v farmakokinetiki R- ali S- varfarina.

Učinki drugih zdravil na duloksetin

Antacidi in antagonisti H₂: sočasno dajanje duloksetina z antacidi, vsebujočimi aluminij in magnezij, ali duloksetina s famotidinom ni imelo pomembnega učinka na hitrost ali obseg absorpcije duloksetina po dajanju 40 mg peroralnega odmerka.

Induktorji CYP1A2: študije populacijske farmakokinetike so pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50 % nižje plazemske koncentracije duloksetina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Duloksetin ni vplival na plodnost pri moških, pri ženskah pa so bili učinki opaženi le pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost za mater.

Nosečnost

Nimamo zadostnih podatkov o uporabi duloksetina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemske izpostavljenosti (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za človeka ni znano.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko povečala tveganje za primarno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Čeprav nobena študija ni preiskovala povezanost med PPHN in SSRI, tveganja ob jemanju duloksetina ni mogoče izključiti, saj je potrebno upoštevati, da gre za podoben način delovanja (zaviranje prevzema serotonina).

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko pri novorojenčku pojavijo odtegnitveni simptomi, če mati pred porodom uporablja duloksetin. Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili pri duloksetinu, lahko vključujejo hipotonijo, tremor, živčnost, probleme s hranjenjem, probleme z dihanjem in epileptične napade. Do večine primerov je prišlo ob rojstvu ali v nekaj dneh po tem.

Zdravilo ARICLAIM naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo ali načrtujejo nosečnost.

Dojenje

Na osnovi študije 6 doječih bolnic, ki niso dojile svojih otrok, se duloksetin zelo slabo izloča v materino mleko. Ocenjen dnevni odmerek pri dojenčku na osnovi mg/kg je približno 0,14 % vrednosti odmerka pri materi (glejte poglavje 5.2). Ker varnost uporabe duloksetina pri dojenčkih ni znana, odsvetujemo uporabo zdravila ARICLAIM med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo ARICLAIM je lahko povezano s sedacijo in omotico. Zato je treba bolnikom naročiti, naj se izogibajo potencialno nevarnim nalogam, kot je vožnja ali upravljanje s stroji, če izkusijo sedacijo ali omotico.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila:

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ARICLAIM najpogosteje poročali, so bili slabost, glavobol, suha usta, somnolenca in omotica. Vendar je bila večina najpogostejših neželenih učinkov blagih do zmernih, navadno so se pojavili na začetku zdravljenja in večina jih je tekom nadaljevanja zdravljenja izzvenela.

b. V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so jih opažali v spontanah poročanjih in v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih..

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>				
		laringitis		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
			anafilaktična reakcija preobčutljivost	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>				
			hipotiroidizem	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>				
	zmanjšanje apetita	hiperglikemija (poročana zlasti pri diabetičnih bolnikih)	Dehidracija hiponatremija sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona ⁶	

<i>Psihiatrične motnje</i>				
	nespečnost agitacija zmanjšanje libida anksioznost nenormalen orgazem nenavadne sanje	razmišljanje o samomoru ⁴ motnje spanja bruksizem dezorientacija apatija	samomorilno obnašanje ^{5,7} manija halucinacije agresija in jeza ⁵	
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol zaspanost	omotica letargija tremor parestezija	Mioklonus Akatizija ⁷ živčnost motnje pozornosti disgevizija diskinezija sindrom nemirnih nog slaba kvaliteta spanja	serotoninski sindrom ⁶ konvulzije ¹ psihomotorični nemir ⁶ ekstrapiramidni simptom ⁶	
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid	midriaza okvara vida	glavkom	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
	tinitus	vrtočlavičica ušesna bolečina		
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije	tahikardija supra-ventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija		
<i>Žilne bolezni</i>				
	zvišan krvni tlak ³ rdečica	sinkopa ² Hipertenzija ^{3,7} ortostatska hipotenzija ² hladni periferni deli	hipertenzivna kriza ^{3,6}	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
	zehanje	stisnjeno grlo epistaksa		

<i>Bolezni prebavil</i>				
navzea suha usta	zaprtje driska bolečina v trebuhu bruhanje dispepsija napenjanje	Gastrointesti- alna krvavitev ⁷ gastroenteritis kolcanje gastritis disfagija	stomatitis hematohezija slab zadah mikroskopski kolitis ⁹	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				
		hepatitis ³ zvišani jetrni encimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutna okvara jeter	odpoved jeter ⁶ zlatenica ⁶	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	povečano znojenje izpuščaj	nočno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladen znoj fotosenziti- vnostne reakcije povečano nagnjenje k modricam	Stevens- Johnsonov sindrom ⁶ angionevrotični edem ⁶	kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
	mišično- skeletalna bolečina mišični krč	napetost mišic trzanje mišic	trizem	
<i>Bolezni sečil</i>				
	Disurija polakiurija	zastajanje urina odlašanje uriniranja nokturija poliurija slabši curek urina	nenormalen vonj urina	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
	erektilna disfunkcija motnje ejakulacije zaprta ejakulacija	ginekološka krvavitev motnje menstruacije spolna disfunkcija bolečina v testisih	menopavzalni simptomi galaktoreja hiperprolakti- nemija	

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
	padci ⁸ utrujenost	bolečina v prsni koši ⁷ neobičajno počutje občutek mraza žeja mrzlica bolehnost občutek vročine motnja hoje		
<i>Preiskave</i>				
	zmanjšanje telesne mase	povečanje telesne mase zvišanje krvne kreatinin- fosfokinaze zvišanje krvnega kalija	zvišanje krvnega holesterola	

¹O primerih konvulzij in o primerih tinitusa so poročali tudi po prekinitvi zdravljenja.

²O primerih ortostatske hipotenzije in sinkope so poročali zlasti ob začetku zdravljenja.

³Glejte poglavje 4.4.

⁴O primerih agresije in jeze so poročali zlasti ob začetku zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja.

⁵Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem obnašanju (glejte poglavje 4.4).

⁶Ocenjena pogostnost pojava neželenih učinkov v postmarketinških študijah; teh učinkov v s placebom kontroliranih kliničnih študijah niso opazili.

⁷Ni statistično različno od placeba.

⁸Padci so bili bolj pogosti pri starejših (≥ 65 let).

⁹Ocenjena pogostnost temelji na vseh podatkih kliničnih preskušanj.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Prekinitev zdravljenja z duloksetinom (še zlasti, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Reakcije, o katerih najpogosteje poročajo so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo ali občutki, podobnimi električnemu šoku, predvsem v glavi), motnje spanja (vključno s nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), utrujenost, zaspanost, agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje, glavobol, mialgija, razdražljivost, driska, hiperhidroza in vrtoglavica.

Navadno so pri SSRI in SNRI ti dogodki blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko resni in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom več ni potrebno, je priporočena postopna prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V 12 tednov trajajoči akutni fazi treh kliničnih preskušanj duloksetina pri bolnikih z bolečino zaradi diabetične nevropatije so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili majhna, a statistično značilna povišanja koncentracij glukoze v krvi na tešče. Vrednost HbA1c je bila stabilna, tako pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V podaljšani fazi teh študij, ki je trajala do 52 tednov, se je vrednost HbA1c zvišala tako v skupini z duloksetinom kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvišanje v skupini, zdravljeni z duloksetinom, večje za 0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, so se tudi vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti celokupnega holesterola malo zvišale, medtem, ko so bile vrednosti teh

laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

QT interval, korigiran s srčno frekvenco, se pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, ni razlikoval od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri meritvah QT, PR, QRS ali QTcB niso opazili klinično pomembnih razlik med bolniki, zdravljenimi z duloksetinom, in bolniki, ki so prejeli placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, s 5400 mg odmerki duloksetina. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih prevelikih odmerjanjih, vendar tudi ob duloksetinu samemu v odmerku približno 1000 mg. Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja (duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili) so vključevali zaspanost, komo, serotoniniski sindrom, epileptične napade, bruhanje in tahikardijo.

Specifičnega antidota za duloksetin ne poznamo, vendar v primeru pojava serotoniniskega sindroma pretehtamo možnost uvedbe specifičnega zdravljenja (s ciproheptadinom in/ali nadzorom temperature). Vzpostaviti je treba prehodno dihalno pot. Priporočamo spremljanje znakov delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če ga opravimo kmalu po zaužitju ali pri simptomatskih bolnikih. Za omejevanje absorpcije utegne biti učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile forsirana diureza, hemoperfuzija in izmenjevalna perfuzija koristne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06AX21.

Mehanizem delovanja

Duloksetin je kombinirani zaviralec prevzema serotonina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira prevzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergične in adrenergične receptorje. Duloksetin sorazmerno z višino odmerka zvišuje zunajcelične ravni serotonina in noradrenalina v različnih področjih možganov živali.

Farmakodinamični učinki

V številnih predkliničnih modelih nevropatske in vnetne bolečine je duloksetin normaliziral prag za bolečino ter zmanjšal za bolečino značilno vedenje v modelu vztrajne bolečine. Za protibolečinsko delovanje duloksetina velja, da je posledica okrepitve descendnih zaviralnih bolečinskih poti v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost duloksetina kot zdravila za bolečino pri diabetični nevropatiji so ugotavljali v 2 randomiziranih 12-tedenskih dvojno slepih s placebom kontroliranih študijah z določenim odmerkom pri odraslih (starih od 22 do 88 let), ki so imeli bolečino zaradi diabetične nevropatije vsaj 6 mesecev. Bolnike, ki so izpolnjevali diagnostična merila za veliko depresivno epizodo, smo iz teh preskušanj izključili. Primarna mera izida je bilo tedensko povprečje 24-urne povprečne bolečine, kar smo zbrali iz dnevnih dnevnikov bolnikov na podlagi 11-točkovne Likertove lestvice.

V obeh študijah je duloksetin 60 mg enkrat na dan in 60 mg dvakrat na dan značilno zmanjšal bolečino v primerjavi s placebom. Učinek je bil pri nekaterih bolnikih opazen v prvem tednu zdravljenja. Razlika v povprečnem izboljšanju med dvema aktivnima vejama zdravljenja ni bila značilna. Pri približno 65 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, smo zabeležili vsaj 30 % poročano zmanjšanje bolečine v primerjavi s 40 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ustrezne številke za vsaj 50 % zmanjšanje bolečine so 50 % oziroma 26 %. Stopnje kliničnega odziva (50 % ali večje zmanjšanje bolečine) smo razčlenili na podlagi tega, ali je bolnik med zdravljenjem izkusil zaspanost. V skupini bolnikov, ki niso poročali o zaspanosti, so klinični odziv opazili pri 47 % bolnikov, ki so prejeli duloksetin, in pri 27 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov, ki so poročali o zaspanosti, so klinični odziv opazili pri 60 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, in pri 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Za bolnike, ki v 60 dneh zdravljenja niso izkusili 30 % zmanjšanja bolečine, ni bilo verjetno, da bodo to raven dosegli med nadaljnjim zdravljenjem.

V odprti, dolgoročni nekontrolirani študiji se je zmanjšanje bolečine pri bolnikih, ki so se odzvali na 8-tedensko akutno zdravljenje z zdravilom ARICLAIM 60 mg enkrat na dan, ohranilo nadaljnjih 6 mesecev (merjeno s spremembo postavke 24-urne povprečne bolečine vprašalnika BPI (*Brief Pain Inventory*)).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ARICLAIM za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju bolečine diabetične nevropatije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Duloksetin dajemo kot enojni enantiomer. Duloksetin obsežno presnavljajo oksidativni encimi (CYP1A2 in polimorfni CYP2D6), temu sledi konjugacija. Farmakokinetika duloksetina kaže veliko variabilnost med osebki (na splošno 50-60 %), deloma zaradi spola, starosti, kajenja in stanja presnavljanja s CYP2D6.

Absorpcija: Duloksetin se po peroralnem jemanju dobro absorbira s pojavom C_{max} 6 ur po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost duloksetina dosega vrednosti od 32 do 80 % (povprečje 50 %). Hrana podaljša čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije, s 6 na 10 ur in mejno zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %). Te spremembe nimajo kakega kliničnega pomena.

Porazdelitev: Duloksetin se veže na človeške plazemske beljakovine v približno 96 %. Veže se tako na albumin kot tudi na alfa-1 kisli glikoprotein. Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

Presnova: Duloksetin se obsežno presnavlja, presnovki se izločajo predvsem v urinu. Oba citokroma, P450-2D6 in 1A2, katalizirata tvorbo dveh poglavitnih presnovkov glukuronidnega konjugata 4-hidroksi duloksetina in sulfatnega konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na podlagi preskušanj *in vitro* veljajo presnovki duloksetina v krvnem obtoku za farmakološko neaktivne. Farmakokinetike duloksetina pri bolnikih z omejeno presnovo s CYP2D6 niso posebej preiskovali. Neizpolnjeni podatki kažejo, da so pri teh bolnikih plazemske koncentracije duloksetina višje.

Izločanje: Razpolovni čas izločanja duloksetina je od 8 do 17 ur (povprečno 12 ur). Po intravenskem odmerku plazemski očistek duloksetina dosega vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (povprečno 36 l/h). Po peroralnem odmerku je očitni plazemski očistek duloksetina od 33 do 261 l/h (povprečno 101 l/h).

Posebne skupine bolnikov

Spol: med moškimi in ženskami so ugotovili farmakokinetične razlike (očitni plazemski očistek je pri ženskah približno 50 % nižji). Upošteva se prekrivanje razpona vrednosti očistka, farmakokinetične razlike zaradi spola ne upravičujejo priporočila za uporabo nižjega odmerka pri ženskah.

Starost: ugotavljali so farmakokinetične razlike med mlajšimi in starejšimi ženskami (≥ 65 let) (pri starejših se AUC poviša za približno 25 %, razpolovni čas pa je daljši za približno 25 %), vendar

obseg teh sprememb ni tolikšen, da bi upravičil prilagajanje odmerka. V splošnem priporočamo previdnost pri zdravljenju starejših (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic: bolniki s končno odpovedjo ledvic v programu dialize so imeli 2-krat višje vrednosti C_{max} in AUC duloksetina v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetični podatki o duloksetinu so pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic omejeni.

Okvarjeno delovanje jeter: zmerno okvarjeno delovanje jeter (razred Child Pugh B) je vplivalo na farmakokinetiko duloksetina. V primerjavi z zdravimi osebami je bil pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter očitni plazemski očistek duloksetina 79 % nižji, očitni končni razpolovni čas je bil 2,3-krat daljši in AUC 3,7-krat večja. Farmakokinetike duloksetina in njegovih presnovkov pri bolnikih z blago ali hudo okvarjenim delovanjem jeter niso preučevali.

Doječe matere: Odlaganje duloksetina so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, v koncentraciji stanja dinamičnega ravnovesja mleka vrednosti približno ene četrte koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v materinem mleku je ob odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 µg/dan. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Duloksetin v standardnih testih ni bil genotoksičen in pri podganah ni bil kancerogen. V študiji kancerogenosti pri podganah so opazili večjedrne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so duloksetin prejemale 2 leti, so imele povišano incidenco hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri visokem odmerku (144 mg/kg/dan), vendar za te velja, da se pojavijo sekundarno zaradi indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pomen teh podatkov pri miših za ljudi ni znan. Podganje samice, ki so prejemale duloksetin (45 mg/kg/dan) pred in med parjenjem ter zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in zmanjšanje telesne mase pri materah, motnje estrus ciklusa, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoj rasti potomcev pri sistemskih izpostavljenostih, ocenjenih kot največ maksimalna klinična izpostavljenost (AUC). V študiji toksičnosti za zarodek pri kuncih so opazili večjo incidenco srčnožilnih in skeletnih malformacij pri ravneh sistemske izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC). V drugi študiji, kjer so preskušali višji odmerek druge soli duloksetina, niso opazili malformacij. V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC).

Študije na mladih podganah kažejo na prehodne učinke na nevrolški vedenjski vzorec ter na znatno zmanjšanje telesne teže in uživanje hrane, indukcijo jetrnih encimov in hepatocelularno vakuolacijo pri 45 mg/kg/dan. Splošni toksikološki profil duloksetina je bil pri mladih podganah podoben kot pri odraslih podganah. Meja, pri kateri ni bilo neželenih učinkov, je bila 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

hipromeloza
hipromeloza acetat sukcinat
saharoza
sladkorne kroglice
smukec
titanov dioksid (E171)
trietilcitrat

Ovojnica kapsule:

30 mg:
želatina
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
užitno zeleno črnilo

Užitno zeleno črnilo vsebuje:
črni železov oksid - sintetični (E172)
rumeni železov oksid - sintetični (E172)
propilenglikol
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) in poliklorotrifluoroetilena (PCTFE), zaprt z aluminijasto folijo.

Zdravilo ARICLAIM 30 mg je na voljo v pakiranju po 7, 28 in 98 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/283/008
EU/1/04/283/009
EU/1/04/283/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11. avgust 2004
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 24. junij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

ARICLAIM 60 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula lahko vsebuje do 111 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda gastrorezistentna kapsula.

Neprozorno zeleno telo z vtisnjenim napisom '60 mg' ter neprozoren moder pokrovček z vtisnjeno oznako '9542'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolečine zaradi diabetične periferne nevropatije.

Zdravilo ARICLAIM je indicirano za zdravljenje odraslih.

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja prek 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120 mg na dan v enakomernih odmerkih. Plazemska koncentracija duloksetina izkazuje veliko različnost med posamezniki (glejte poglavje 5.2). Zato lahko nekaterim bolnikom, ki se na 60 mg odmerek ne odzovejo zadostno, koristi višji odmerek.

Odziv na zdravljenje je treba ovrednotiti po 2 mesecih. Pri bolnikih, ki imajo nezadosten uvodni odziv, dodatni odziv po preteku tega obdobja ni verjeten.

Terapevtsko korist je treba redno ponovno ocenjevati (vsaj enkrat na vsake tri mesece) (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje bolečine periferne diabetične nevropatije nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Posebne populacije

Starejši

Samo na podlagi starosti pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri zdravljenju starejših je, kot pri vsakem zdravilu, potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravila ARICLAİM ne smemo uporabljati pri bolnikih z obolenjem jeter, katerega posledica je okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravila ARICLAİM ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min; glejte poglavje 4.3).

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom ARICLAİM je treba odmerek zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov postopoma zmanjševati, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru, da se ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila ARICLAİM ne smemo uporabljati sočasno z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze - MAOI (glejte poglavje 4.5).

Obolenje jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 5.2).

Zdravila ARICLAİM ne smemo uporabljati v kombinaciji s fluvoksaminom, ciprofloksacinom ali enoksacinom (tj. močnimi zaviralci CYP1A2), saj kombinacija povzroči povišane plazemske koncentracije duloksetina (glejte poglavje 4.5).

Hudo okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Uvedba zdravljenja z zdravilom ARICLAİM je kontraindicirana pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, ki lahko izpostavi bolnike možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Zdravilo ARICLAİM je treba pri bolnikih z manijo v anamnezi ali z diagnozo bipolarnе motnje in/ali epileptičnimi napadi uporabljati previdno.

Midriaza

V povezavi z duloksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju zdravila ARICLAİM bolnikom s povišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakotjem potrebna previdnost.

Krvni tlak in srčna frekvenca

Duloksetin je bil pri nekaterih bolnikih povezan s povišanjem krvnega tlaka in klinično pomembno hipertenzijo. To je lahko posledica noradrenergičnega učinka duloksetina. Pri duloksetinu so poročali o primerih hipertenzivne krize, zlasti pri bolnikih z obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugim srčnim obolenjem priporočamo spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bi povišana srčna frekvenca ali povišanje krvnega tlaka lahko vplivala na njihovo stanje, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. Previdnost je

potrebna tudi pri uporabi duloksetina z zdravili, ki lahko poslabšajo presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejemali duloksetin, je potrebno pretehtati znižanje odmerka ali postopno ukinitve (glejte poglavje 4.8). Duloksetin ne smemo uvesti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic na hemodializi (očistek kreatinina < 30 ml/min) se pojavijo povišane plazemske koncentracije duloksetina. Za bolnike s hudo okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.3. Za podatke o bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z duloksetinom pojavi potencialno življenjsko ogrožujoče stanje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih zdravil (vključno z SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina, na primer zaviralcev MAO, antipsihotikov ali drugih dopaminskih antagonistov, ki lahko vplivajo na serotonergične nevrotransmitterske sisteme (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, povišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzejo, bruhanje, drisko).

Če je sočasno zdravljenje z duloksetinom in drugimi serotonergičnimi zdravili, ki lahko vplivajo na serotonergične in/ali dopaminergične nevrotransmitterske sisteme klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvajanjem zdravljenja in pri zviševanju odmerkov.

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi zdravila ARICLAİM in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši.

Depresija, samomorilne misli in vedenje

Čeprav zdravilo ARICLAİM ni indicirano za zdravljenje depresije, njegova zdravilna učinkovina (duloksetin) obstaja tudi kot antidepresiv. Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča. Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.8). Zdravniki bi morali bolnike vzpodbuditi k poročanju, če so kadarkoli imeli žalostne misli ali občutke ali simptome depresije. Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom ARICLAİM postane agitiran ali razvije simptome depresije, se je treba posvetovati s specialistom, depresija je namreč resno bolezensko stanje. V primeru, da se zdravnik odloči za farmakološko zdravljenje z antidepresivi, svetujemo postopno ukinitje zdravila ARICLAİM (glejte poglavje 4.2).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila ARICLAİM pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. V kliničnih preskušanjih med otroci in mladostniki, zdravljenimi z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejemali placebo, so pogostejše opažali s samomorom povezana vedenja (poskusi samomora in

samomorilne misli) in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovalno vedenje in jezo). Če se na podlagi klinične potrebe za zdravljenje vseeno odločimo, moramo bolnika skrbno spremljati za primer pojava samomorilnih simptomov. Poleg tega so pomanjkljivi tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja.

Krvavitve

Pri selektivnih zaviralcih prevzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) in selektivnih zaviralcih prevzema noradrenalina (*selective noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*), vključno z duloksetinom, so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpure in krvavitve iz prebavil. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAID) ali acetilsalicilna kislina (*acetylsalicylic acid, ASA*)), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam je potrebna previdnost.

Hiponatriemija

Ob dajanju zdravila ARICLAIM so poročali o hiponatriemiji, vključno s primeri, ko je bila serumska koncentracija natrija pod 110 mmol/l. Hiponatriemija je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH). O hiponatriemiji so v večini primerov poročali pri starejših, predvsem pri tistih, ki so imeli težave z ravnovesjem telesnih tekočin ali pa je bilo pri njih prisotno bolezensko stanje, ki lahko vodi do tega. Previdnost je potrebna pri bolnikih z večjim tveganjem za hiponatriemijo; denimo pri starejših, bolnikih s cirozo, dehidriranih bolnikih ali bolnikih, ki jemljejo diuretičke.

Prekinitev zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 45 % bolnikov, ki so jemali zdravilo ARICLAIM in pri 23 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov opaženih pri SSRI in SNRI je odvisno od številnih dejavnikov, med drugim od trajanja zdravljenja in predpisanega odmerka ter stopnje zmanjševanja odmerka zdravila. Najpogostejše poročane reakcije so navedene v poglavju 4.8. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi zelo intenzivni. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek zdravila. Navadno so ti simptomi samoomejujoči in večinoma minejo v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi potrebami odmerek duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Jemanje duloksetina so povezovali s pojavom akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Ti simptomi se najpogostejše pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike z omenjenimi simptomi je večanje odmerka lahko škodljivo.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin se pod različnimi zaščitnimi imeni uporablja za več indikacij (zdravljenje bolečine zaradi diabetične nevropatije, velikih depresivnih motenj, generalizirane anksiozne motnje in stresne urinske inkontinence). Sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil se je potrebno izogibati.

Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov

Ob zdravljenju z duloksetinom so poročali o primerih okvare jeter, vključno z zvišanjem vrednosti jetrnih encimov (> 10 kratna zgornja meja normalnih vrednosti), hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Do večine okvar je prišlo v prvih nekaj mesecih zdravljenja. Pretežno je šlo za hepatocelularno okvaro jeter. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost.

Saharoza

ARICLAIM trde gastrozistentne kapsule vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zaradi nevarnosti za serotoninški sindrom duloksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Na podlagi razpolovnega časa duloksetina pa mora po prenehanju jemanja zdravila ARICLAIM preteči vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI (glejte poglavje 4.3).

Sočasno uporabo zdravila ARICLAIM s selektivnimi reverzibilnimi MAOI, kakršen je npr. moklobemid, odsvetujemo (glejte poglavje 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilen, neselektiven MAOI in ga bolniki, zdravljeni z zdravilom ARICLAIM, ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP1A2: ker je CYP1A2 vpleten v presnovo duloksetina, je verjetno, da bo sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci CYP1A2 povzročila višje koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg enkrat na dan), močan zaviralec CYP1A2, je znižal očitni plazemski očistek duloksetina za približno 77 % in povečal AUC_{0-t} za 6-krat. Zato zdravila ARICLAIM ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, denimo s fluvoksaminom (glejte poglavje 4.3).

Zdravila CŽS: tveganja uporabe duloksetina v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na CŽS, niso sistematično vrednotili, razen v primerih, opisanih v tem poglavju. Zato je pri jemanju zdravila ARICLAIM v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, ki vključujejo alkohol in pomirjevala (denimo benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbital, sedirajoči antihistaminiki), potrebna previdnost.

Serotonergična zdravila: pri bolnikih, ki so SSRI/SNRI uporabljali sočasno s serotonergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoninškem sindromu. Če zdravilo ARICLAIM uporabljamo sočasno s serotonergičnimi zdravili, kot so SSRI, SNRI, s tricikličnimi antidepresivi, denimo, klomipraminom ali amitriptilinom, z MAOI, denimo moklobemidom ali linezolidom, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolom, petidinom in triptofanom, priporočamo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Učinek duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat na dan) ni značilno vplivalo na farmakokinetiko teofilina, substrata CYP1A2.

Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6: duloksetin je zmeren zaviralec CYP2D6. Pri dajanju duloksetina v odmerku 60 mg dvakrat na dan z enkratnim odmerkom dezipramina, substrata CYP2D6, je AUC dezipramina narasel 3-kratno. Sočasno dajanje duloksetina (40 mg dvakrat na dan) poveča AUC tolterodina (2 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja za 71 %, ne vpliva pa na farmakokinetiko njegovega aktivnega 5-hidroksi presnovka, zato ne priporočamo prilagajanja odmerjanja. Če zdravilo ARICLAIM dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi [*tricyclic antidepressants*, TCAs], kot so nortriptilin, amitriptilin in imipramin) in zlasti če imajo ozek terapevtski indeks (kot na primer s flekainidom, propafenonom in metoprololom), svetujemo previdnost.

Peroralni kontraceptivi in druge steroidne učinkovine: rezultati študij *in vitro* kažejo, da duloksetin ne inducira katalitske aktivnosti CYP3A. Specifične študije *in vivo* medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene.

Antikoagulant in antitrombotična zdravila: zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, ki ga lahko pripišemo farmakodinamični interakciji, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulant ali antitrombotičnimi zdravili. Pri sočasnem dajanju duloksetina pri

bolnikih, zdravljenih z varfarinom so poročali o povišanih vrednosti INR. Pri zdravih prostovoljcih, v okviru klinične farmakološke študije, hkratno dajanje duloksetina v kombinaciji z varfarinom v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo klinično značilne spremembe vrednosti INR glede na osnovno vrednost kot tudi ne spremembe v farmakokinetiki R- ali S- varfarina.

Učinki drugih zdravil na duloksetin

Antacidi in antagonisti H₂: sočasno dajanje duloksetina z antacidi, vsebujočimi aluminij in magnezij, ali duloksetina s famotidinom ni imelo pomembnega učinka na hitrost ali obseg absorpcije duloksetina po dajanju 40 mg peroralnega odmerka.

Induktorji CYP1A2: analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50 % nižje plazemske koncentracije duloksetina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Duloksetin ni vplival na plodnost pri moških, pri ženskah pa so bili učinki opaženi le pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost za mater.

Nosečnost

Nimamo zadostnih podatkov o uporabi duloksetina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemske izpostavljenosti (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za človeka ni znano.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko povečala tveganje za primarno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Čeprav nobena študija ni preiskovala povezanost med PPHN in SSRI, tveganja ob jemanju duloksetina ni mogoče izključiti, saj je potrebno upoštevati, da gre za podoben način delovanja (zaviranje prevzema serotonina).

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko pri novorojenčku pojavijo odtegnitveni simptomi, če mati pred porodom uporablja duloksetin. Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili pri duloksetinu, lahko vključujejo hipotonijo, tremor, živčnost, probleme s hranjenjem, probleme z dihanjem in epileptične napade. Do večine primerov je prišlo ob rojstvu ali v nekaj dneh po tem.

Zdravilo ARICLAIM naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo ali načrtujejo nosečnost.

Dojenje

Na osnovi študije 6 doječih bolnic, ki niso dojile svojih otrok, se duloksetin zelo slabo izloča v materino mleko. Ocenjen dnevni odmerek pri dojenčku na osnovi mg/kg je približno 0,14 % vrednosti odmerka pri materi (glejte poglavje 5.2). Ker varnost uporabe duloksetina pri dojenčkih ni znana, odsvetujemo uporabo zdravila ARICLAIM med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo ARICLAIM je lahko povezano s sedacijo in omotico. Zato je treba bolnikom naročiti, naj se izogibajo potencialno nevarnim nalogam, kot je vožnja ali upravljanje s stroji, če izkusijo sedacijo ali omotico.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila:

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ARICLAIM najpogosteje poročali, so bili slabost, glavobol, suha usta, somnolenca in omotica. Vendar je bila večina najpogostejših

neželenih učinkov blagih do zmernih, navadno so se pojavili na začetku zdravljenja in večina jih je tekom nadaljevanja zdravljenja izzvenela.

b. V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so jih opažali v spontanah poročanjih in v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>				
		laringitis		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
			anafilaktična reakcija preobčutljivost	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>				
			hipotiroidizem	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>				
	zmanjšanje apetita	hiperglikemija (poročana zlasti pri diabetičnih bolnikih)	dehidracija hiponatremija sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona ⁶	

<i>Psihiatrične motnje</i>				
	nespečnost agitacija zmanjšanje libida anksioznost nenormalen orgazem nenavadne sanje	razmišljanje o samomoru ⁴ motnje spanja bruksizem dezorientacija apatija	samomorilno obnašanje ^{5,7} manija halucinacije agresija in jeza ⁵	
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol zaspanost	omotica letargija tremor parestezija	Mioklonus Akatizija ⁷ živčnost motnje pozornosti disgevizija diskinezija sindrom nemirnih nog slaba kvaliteta spanja	serotoninski sindrom ⁶ konvulzije ¹ psihomotorični nemir ⁶ ekstrapiramidni simptomi ⁶	
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid	midriaza okvara vida	glavkom	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
	tinitus	vrtoглаvica ušesna bolečina		
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije	tahikardija supra-ventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija		
<i>Žilne bolezni</i>				
	zvišan krvni tlak ³ rdečica	sinkopa ² Hipertenzija ^{3,7} ortostatska hipotenzija ² zvišan krvni tlak hladni periferni deli	hipertenzivna kriza ^{3,6}	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
	zehanje	stisnjeno grlo epistaksa		

<i>Bolezni prebavil</i>				
navzea suha usta	zaprtje driska bolečina v trebuhi bruhanje dispepsija napenjanje	Gastrointestina- lna krvavitev ⁷ gastroenteritis kolcanje gastritis disfagija	stomatitis hematohezija slab zadah mikroskopski kolitis ⁹	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				
		hepatitis ³ zvišani jetrni encimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutna okvara jeter	odpoved jeter ⁶ zlatenica ⁶	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	povečano znojenje izpuščaj	nočno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladen znoj fotosenzitivno- stne reakcije povečano nagnjenje k modricam	Stevens- Johnsonov sindrom ⁶ angionevrotičn i edem ⁶	kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
	mišično- skeletna bolečina mišični krč	napetost mišic trzanje mišic	trizem	
<i>Bolezni sečil</i>				
	disurija polakiurija	zastajanje urina odlašanje uriniranja nokturija poliurija slabši curek urina	nenormalen vonj urina	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
	erektilna disfunkcija motnje ejakulacije zpoznala ejakulacija	ginekološka krvavitev motnje menstruacije spolna disfunkcija bolečina v testisih	menopavzalni simptomi galaktoreja hiperprolakti- nemija	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	padci ⁸ utrujenost	bolečina v prsni koši ⁷ neobičajno počutje občutek mraza žeja mrzlica bolehnost občutek vročine motnja hoje		
Preiskave				
	zmanjšanje telesne mase	povečanje telesne mase zvišanje krvne kreatinin- fosfokinaze zvišanje krvnega kalija	zvišanje krvnega holesterola	

¹O primerih konvulzij in o primerih tinitusa so poročali tudi po prekinitvi zdravljenja.

²O primerih ortostatske hipotenzije in sinkope so poročali zlasti ob začetku zdravljenja.

³Glejte poglavje 4.4.

⁴O primerih agresije in jeze so poročali zlasti ob začetku zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja.

⁵Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem obnašanju (glejte poglavje 4.4).

⁶Ocenjena pogostnost pojava neželenih učinkov v postmarketinških študijah; teh učinkov v s placebom kontroliranih kliničnih študijah niso opazili.

⁷Ni statistično različno od placeba.

⁸Padci so bili bolj pogosti pri starejših (≥ 65 let).

⁹Ocenjena pogostnost temelji na vseh podatkih kliničnih preskušanj.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Prekinitev zdravljenja z duloksetinom (še zlasti, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Reakcije, o katerih najpogosteje poročajo so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo ali občutki, podobnimi električnemu šoku, predvsem v glavi), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), utrujenost, zaspanost, agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje, glavobol, mialgija, razdražljivost, driska, hiperhidroza in vrtoglavica.

Navadno so pri SSRI in SNRI ti dogodki blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko resni in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom več ni potrebno, je priporočena postopna prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V 12 tednov trajajoči akutni fazi treh kliničnih preskušanj duloksetina pri bolnikih z bolečino zaradi diabetične nevropatije so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili majhna, a statistično značilna povišanja koncentracij glukoze v krvi na tešče. Vrednost HbA1c je bila stabilna, tako pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V podaljšani fazi teh študij, ki je trajala do 52 tednov, se je vrednost HbA1c zvišala tako v skupini z duloksetinom kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvišanje v skupini, zdravljeni z duloksetinom, večje za 0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, so se tudi vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti celokupnega holesterola malo zvišale, medtem, ko so bile vrednosti teh laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

QT interval, korigiran s srčno frekvenco, se pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, ni razlikoval od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri meritvah QT, PR, QRS ali QTcB niso opazili klinično pomembnih razlik med bolniki, zdravljenimi z duloksetinom, in bolniki, ki so prejeli placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, s 5400 mg odmerki duloksetina. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih prevelikih odmerjanjih, vendar tudi ob duloksetinu samemu v odmerku približno 1000 mg. Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja (duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili) so vključevali zaspanost, komo, serotoniniski sindrom, epileptične napade, bruhanje in tahikardijo.

Specifičnega antidota za duloksetin ne poznamo, vendar v primeru pojava serotoniniskega sindroma pretehtamo možnost uvedbe specifičnega zdravljenja (s ciproheptadinom in/ali nadzorom temperature). Vzpostaviti je treba prehodno dihalno pot. Priporočamo spremljanje znakov delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če ga opravimo kmalu po zaužitju ali pri simptomatskih bolnikih. Za omejevanje absorpcije utegne biti učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile forsirana diureza, hemoperfuzija in izmenjevalna perfuzija koristne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06AX21.

Mehanizem delovanja

Duloksetin je kombinirani zaviralec prevzema serotonina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira prevzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergične in adrenergične receptorje. Duloksetin sorazmerno z višino odmerka zvišuje zunajcelične ravni serotonina in noradrenalina v različnih področjih možganov živali.

Farmakodinamični učinki

V številnih predkliničnih modelih nevropatske in vnetne bolečine je duloksetin normaliziral prag za bolečino ter zmanjšal za bolečino značilno vedenje v modelu vztrajne bolečine. Za protibolečinsko delovanje duloksetina velja, da je posledica okrepitve descendnih zaviralnih bolečinskih poti v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost duloksetina kot zdravila za bolečino pri diabetični nevropatiji so ugotavljali v 2 randomiziranih 12-tedenskih dvojno slepih s placebom kontroliranih študijah z določenim odmerkom pri odraslih (starih od 22 do 88 let), ki so imeli bolečino zaradi diabetične nevropatije vsaj 6 mesecev. Bolnike, ki so izpolnjevali diagnostična merila za veliko depresivno epizodo, smo iz teh preskušanj izključili. Primarna mera izida je bilo tedensko povprečje 24-urne povprečne bolečine, kar smo zbrali iz dnevnih dnevnikov bolnikov na podlagi 11-točkovne Likertove lestvice.

V obeh študijah je duloksetin 60 mg enkrat na dan in 60 mg dvakrat na dan značilno zmanjšal bolečino v primerjavi s placebom. Učinek je bil pri nekaterih bolnikih opazen v prvem tednu zdravljenja.

Razlika v povprečnem izboljšanju med dvema aktivnima vejama zdravljenja ni bila značilna. Pri približno 65 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, smo zabeležili vsaj 30 % poročano zmanjšanje bolečine v primerjavi s 40 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ustrezne številke za vsaj 50 % zmanjšanje bolečine so 50 % oziroma 26 %. Stopnje kliničnega odziva (50 % ali večje zmanjšanje bolečine) smo razčlenili na podlagi tega, ali je bolnik med zdravljenjem izkusil zaspanost. V skupini bolnikov, ki niso poročali o zaspanosti, so klinični odziv opazili pri 47 % bolnikov, ki so prejeli duloksetin, in pri 27 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov, ki so poročali o zaspanosti, so klinični odziv opazili pri 60 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, in pri 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Za bolnike, ki v 60 dneh zdravljenja niso izkusili 30 % zmanjšanja bolečine, ni bilo verjetno, da bodo to raven dosegli med nadaljnjim zdravljenjem.

V odprti, dolgoročni nekontrolirani študiji se je zmanjšanje bolečine pri bolnikih, ki so se odzvali na 8-tedensko akutno zdravljenje z zdravilom ARICLAIM 60 mg enkrat na dan, ohranilo nadaljnjih 6 mesecev (merjeno s spremembo postavke 24-urne povprečne bolečine vprašalnika BPI (*Brief Pain Inventory*)).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ARICLAIM za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju bolečine diabetične nevropatije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Duloksetin dajemo kot enojni enantiomer. Duloksetin obsežno presnavljajo oksidativni encimi (CYP1A2 in polimorfni CYP2D6), temu sledi konjugacija. Farmakokinetika duloksetina kaže veliko variabilnost med osebki (na splošno 50-60 %), deloma zaradi spola, starosti, kajenja in stanja presnavljanja s CYP2D6.

Absorpcija: Duloksetin se po peroralnem jemanju dobro absorbira s pojavom C_{max} 6 ur po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost duloksetina dosega vrednosti od 32 do 80 % (povprečje 50 %). Hrana podaljša čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije, s 6 na 10 ur in mejno zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %). Te spremembe nimajo takega kliničnega pomena.

Porazdelitev: Duloksetin se veže na človeške plazemske beljakovine v približno 96 %. Veže se tako na albumin kot tudi na alfa-1 kisli glikoprotein. Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

Presnova: Duloksetin se obsežno presnavlja, presnovki se izločajo predvsem v urinu. Oba citokroma, P450-2D6 in 1A2, katalizirata tvorbo dveh poglavitnih presnovkov glukuronidnega konjugata 4-hidroksi duloksetina in sulfatnega konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na podlagi preskušanj *in vitro* veljajo presnovki duloksetina v krvnem obtoku za farmakološko neaktivne. Farmakokinetike duloksetina pri bolnikih z omejeno presnovo s CYP2D6 niso posebej preiskovali. Nezadostni podatki kažejo, da so pri teh bolnikih plazemske koncentracije duloksetina višje.

Izločanje: Razpolovni čas izločanja duloksetina je od 8 do 17 ur (povprečno 12 ur). Po intravenskem odmerku plazemski očistek duloksetina dosega vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (povprečno 36 l/h). Po peroralnem odmerku je očitni plazemski očistek duloksetina od 33 do 261 l/h (povprečno 101 l/h).

Posebne skupine bolnikov

Spol: med moškimi in ženskami so ugotovili farmakokinetične razlike (očitni plazemski očistek je pri ženskah približno 50 % nižji). Upošteva se prekrivanje razpona vrednosti očistka, farmakokinetične razlike zaradi spola ne upravičujejo priporočila za uporabo nižjega odmerka pri ženskah.

Starost: ugotavljali so farmakokinetične razlike med mlajšimi in starejšimi ženskami (≥ 65 let) (pri starejših se AUC poveča za približno 25 %, razpolovni čas pa je daljši za približno 25 %), vendar obseg teh sprememb ni tolikšen, da bi upravičil prilagajanje odmerka. V splošnem priporočamo previdnost pri zdravljenju starejših (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic: bolniki s končno odpovedjo ledvic v programu dialize so imeli 2-krat višje vrednosti C_{max} in AUC duloksetina v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetični podatki o duloksetinu so pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic omejeni.

Okvarjeno delovanje jeter: zmerno okvarjeno delovanje jeter (razred Child Pugh B) je vplivalo na farmakokinetiko duloksetina. V primerjavi z zdravimi osebami je bil pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter očitni plazemski očistek duloksetina 79 % nižji, očitni končni razpolovni čas je bil 2,3-krat daljši in AUC 3,7-krat večja. Farmakokinetike duloksetina in njegovih presnovkov pri bolnikih z blago ali hudo okvarjenim delovanjem jeter niso preučevali.

Doječe matere: Odlaganje duloksetina so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, v koncentraciji stanja dinamičnega ravnovesja mleka vrednosti približno ene četrte koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v materinem mleku je ob odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 µg/dan. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Duloksetin v standardnih testih ni bil genotoksičen in pri podganah ni bil kancerogen. V študiji kancerogenosti pri podganah so opazili večjedrne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so duloksetin prejemale 2 leti, so imele povišano incidenco hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri visokem odmerku (144 mg/kg/dan), vendar za te velja, da se pojavijo sekundarno zaradi indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pomen teh podatkov pri miših za ljudi ni znan. Podganje samice, ki so prejemale duloksetin (45 mg/kg/dan) pred in med parjenjem ter zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in zmanjšanje telesne mase pri materah, motnje estrus ciklusa, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoj rasti potomcev pri sistemskih izpostavljenostih, ocenjenih kot največ maksimalna klinična izpostavljenost (AUC). V študiji toksičnosti za zarodek pri kuncih so opazili večjo incidenco srčnožilnih in skeletnih malformacij pri ravneh sistemske izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC). V drugi študiji, kjer so preskušali višji odmerek druge soli duloksetina, niso opazili malformacij. V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC).

Študije na mladih podganah kažejo na prehodne učinke na nevrolški vedenjski vzorec ter na znatno zmanjšanje telesne teže in uživanje hrane, indukcijo jetrnih encimov in hepatocelularno vakuolacijo pri 45 mg/kg/dan. Splošni toksikološki profil duloksetina je bil pri mladih podganah podoben kot pri odraslih podganah. Meja, pri kateri ni bilo neželenih učinkov, je bila 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

hipromeloza
hipromeloza acetat sukcinat
saharoza
sladkorne kroglice
smukec
titanov dioksid (E171)
triethylcitrat

Ovojnica kapsule:

60 mg:
želatina
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)

indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
užitno belo črnilo

Užitno belo črnilo vsebuje:
titanov dioksid (E171)
propilenglikol
šelak
povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) in poliklorotrifluoroetilena (PCTFE), zaprt z aluminijasto folijo.

Zdravilo ARICLAIM 60 mg je na voljo v pakiranjih po 28 in 98 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11. avgust 2004

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 24. junij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
<http://www.ema.europa.eu>

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

Lilly SA
Avenida de la Industria N° 30
28108 Alcobendas
Madrid
Španija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA 30 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

ARICLAIM 30 mg trde gastrozestistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 30 mg duloksetina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 trdih gastrozestistentnih kapsul
28 trdih gastrozestistentnih kapsul
98 trdih gastrozestistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnni za zagotovitev zaštite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/283/008 (7 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/283/009 (28 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/283/010 (98 trdih gastrorezistentnih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ARICLAİM 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
30 mg trde gastrorezistentne kapsule

1. IME ZDRAVILA

ARICLAIM 30 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA 60 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

ARICLAIM 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 trdih gastrorezistentnih kapsul
98 trdih gastrorezistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/283/011 (28 trdih gastrorezistentnih kapsul)

EU/1/04/283/012 (98 trdih gastrorezistentnih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ARICLAIM 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
60 mg trde gastrorezistentne kapsule

1. IME ZDRAVILA

ARICLAIM 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO
ARICLAIM 30 mg trde gastrozistentne kapsule
ARICLAIM 60 mg trde gastrozistentne kapsule
duloksetin (v obliki klorida)

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo ARICLAIM in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ARICLAIM
3. Kako jemati zdravilo ARICLAIM
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ARICLAIM
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO ARICLAIM IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo ARICLAIM vsebuje zdravilno učinkovino duloksetin. Zdravilo ARICLAIM zviša nivo serotonina in noradrenalina v živčnem sistemu.

Zdravilo ARICLAIM se uporablja za lajšanje bolečine pri diabetični nevropatiji pri odraslih. (Pogosto jo opisujejo kot pekočo, zbadajočo, pikajočo, prebadajočo ali podobno stresanju elektrike. V prizadetem področju lahko pride do izgube zaznavanja, ali občutki, denimo dotik, toplota, mraz ali pritisk povzročijo bolečino.)

Pri večini bolnikov z bolečino pri diabetični nevropatiji traja nekaj tednov, preden se vaše počutje izboljša. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če se vaše počutje ne izboljša po dveh mesecih.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO ARICLAIM

NE jemljite zdravila ARICLAIM, če:

- ste alergični (preobčutljivi) na duloksetin ali katerikoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- jemljete ali ste v zadnjih 14 dneh jemali drugo antidepresivno zdravilo, imenovano zaviralec monoaminooksidaze (MAOI) (glejte »Druga zdravila in zdravilo ARICLAIM«)
- imate obolenje jeter
- imate hudo obolenje ledvic
- jemljete fluvoksamin, ki se običajno uporablja za zdravljenje depresije, ciprofloksacin ali enoksacin, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih okužb
- jemljete katerikoli drugo zdravilo, ki vsebuje duloksetin (glejte »Druga zdravila in zdravilo ARICLAIM«)

Pogovorite se s svojim zdravnikom, če imate nenadzorovan visok krvni tlak ali srčno bolezen. Vaš zdravnik vam bo povedal, če smete jemati zdravilo ARICLAIM.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Spodaj so naštetih razlogi, zaradi katerih morda zdravilo ARICLAIM za vas ni ustrezno. Pred jemanjem zdravila ARICLAIM se posvetujte s svojim zdravnikom, če:

- jemljete druga zdravila za zdravljenje depresije (glejte »Druga zdravila in zdravilo ARICLAIM«)
- jemljete šentjanževko, pripravek rastlinskega izvora (*Hypericum perforatum*)
- imate ledvično bolezen
- imeli ste epileptične napade (krče)
- ste imeli manijo
- imate bipolarno motnjo
- imate težave z očmi, denimo določene vrste glavkoma (zvišan tlak v očesu)
- ste v preteklosti imeli motnje strjevanja krvi (nagnjenost k razvoju podplutb)
- imate tveganje za nizek nivo natrija (če na primer jemljete diuretike, sploh če ste starejši)
- se trenutno zdravite z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo poškodbo jeter
- jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin (glejte »Druga zdravila in zdravilo ARICLAIM«)

Zdravilo ARICLAIM lahko povzroči občutek nemira ali nezmožnosti sedenja ali stanja pri miru. Če se pri vas pojavijo taki občutki, o tem obvestite svojega zdravnika.

Misli na samomor in poslabšanje depresije ali anksiozne motnje

Čeprav se zdravilo ARICLAIM ne uporablja za zdravljenje depresije, se njegova zdravilna učinkovina (duloksetin) uporablja tudi kot antidepresiv. Pri bolnikih z depresijo in/ali anksiozno motnjo se občasno lahko pojavijo misli na samopoškodovanje ali samomor. Po prvi uvedbi zdravljenja z antidepresivi lahko te misli postanejo še hujše, saj ta zdravila začnejo delovati šele čez nekaj časa, običajno čez dva tedna.

Pojav takšnih misli je verjetnejši, če:

- ste že kdaj razmišljali o samomoru ali samopoškodovanju.
- ste mlajša odrasla oseba. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da pri mlajših odraslih osebah (mlajših od 25 let) z motnjami razpoloženja med zdravljenjem z antidepresivi obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja.

Če kadarkoli začnete razmišljati o samopoškodovanju ali samomoru, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Morda bi bilo koristno, če za težave z depresijo ali anksioznostjo poveste sorodniku ali dobremu prijatelju in ga prosite, da prebere navodilo. Prosite ga lahko tudi, da naj vas opozori, če meni, da se je depresija ali anksioznost poslabšala ali ga skrbijo spremembe v vašem vedenju.

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let

Zdravila ARICLAIM pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, običajno ne uporabljamo. Prav tako se moramo zavedati, da imajo bolniki, mlajši od 18 let, večje tveganje za neželene učinke, denimo poskus samomora, samomorilne misli in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotno vedenje in jezo), kadar jemljejo zdravila iz te skupine. Temu navkljub lahko vaš zdravnik predpiše zdravilo ARICLAIM tudi bolniku, mlajšemu od 18 let, če se odloči, da je to v njihovo najboljšo korist. Če je vaš zdravnik predpisal zdravilo ARICLAIM bolniku, mlajšemu od 18 let, in se želite o tem pogovoriti, se, prosimo, obrnite na svojega zdravnika. Svojega zdravnika obvestite, če se kateri od zgoraj naštetih simptomov pri bolniku, mlajšemu od 18 let, ki jemlje zdravilo ARICLAIM, pojavi ali poslabša. Dolgoročni učinki zdravila ARICLAIM na varnost glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja v tej starostni skupini tudi še niso bili ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo ARICLAIM:

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Poglavitno sestavino zdravila ARICLAIM, duloksetin, uporabljamo tudi v drugih zdravilih za zdravljenje drugih bolezni:

- depresije, anksioznosti in urinske inkontinence

Sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil se moramo izogibati. Če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom.

Vaš zdravnik se mora odločiti, ali lahko jemljete zdravilo ARICLAİM z drugimi zdravili. **Ne začnite jemati niti ne prenehajte jemati katerikoli zdravil, vključno s tistimi, ki ste jih kupili brez recepta, in pripravkov rastlinskega izvora, ne da bi se pred tem posvetovali s svojim zdravnikom.**

Svojemu zdravniku povejte tudi, če jemljete karkoli od naslednjega:

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zdravila ARICLAİM ne smete jemati, če jemljete ali ste v zadnjih 14 dneh vzeli antidepresivno zdravilo, imenovano zaviralec monoaminooksidaze (MAOI). Primeri MAOI vključujejo moklobemid (antidepresiv) in linezolid (antibiotik). Jemanje MAOI skupaj z mnogimi zdravili na recept, vključno z zdravilom ARICLAİM, lahko povzroči resne ali celo smrtno nevarne neželene učinke. Po prenehanju jemanja MAOI morate počakati vsaj 14 dni, preden lahko vzamete zdravilo ARICLAİM. Tudi po prenehanju jemanja zdravila ARICLAİM morate počakati vsaj 5 dni, preden lahko vzamete MAOI.

Zdravila, ki povzročajo zaspanost: taka zdravila vam je predpisal vaš zdravnik, med njimi so, denimo, benzodiazepini, močna zdravila proti bolečinam, antipsihotiki, fenobarbital in antihistaminiki.

Zdravila, ki zvišajo nivo serotonina: triptani, tramadol, triptofan, SSRI (kot sta paroksetin in fluoksetin), SNRI (kot je venlafaksin), triciklični antidepresivi (kot sta klomipramin, amitriptilin), petidin, šentjanževka in MAOI (kot sta moklobemid in linezolid). Ta zdravila povečajo tveganje za neželene učinke; če se pojavi kakršenkoli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom ARICLAİM, obiščite svojega zdravnika.

Peroralni antikoagulant ali antitrombotiki: zdravila za redčenje krvi ali preprečevanje strjevanja krvi. Ta zdravila lahko povečajo tveganje za krvavitev.

Zdravilo ARICLAİM skupaj s hrano, pijačo in z alkoholom

Zdravilo ARICLAİM lahko vzamete s hrano ali brez nje. Bodite posebej previdni, če med zdravljenjem z zdravilom ARICLAİM pijete alkohol.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte se s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Obvestite svojega zdravnika, če zanosite ali poskušate zanositi, medtem ko jemljete zdravilo ARICLAİM. Zdravilo ARICLAİM lahko uporabljate le po tem, ko ste se o možnih koristih in morebitnih možnih tveganjih za vašega nerojenega otroka pogovorili s svojim zdravnikom.

Svoji medicinski sestri, babici in/ali zdravniku povejte, da jemljete zdravilo ARICLAİM. Ob jemanju med nosečnostjo lahko podobna zdravila (SSRI) zvečajo tveganje za resno bolezen pri dojenčku, ki se imenuje primarna pljučna hipertenzija novorojenčka (PPHN), pri kateri dojenček hitreje diha in pomodri. Ti simptomi se običajno pojavijo v prvih 24 urah po rojstvu. Če pri svojem dojenčku opazite te simptome, takoj obvestite babico in/ali zdravnika.

Če zdravilo ARICLAİM jemljete proti koncu nosečnosti, se lahko po rojstvu pri vašem otroku pojavijo nekateri simptomi. Ti se večinoma pojavijo ob rojstvu ali v nekaj dneh po rojstvu. Simptomi lahko vključujejo ohlapnost mišic, tresenje, živčnost, probleme s hranjenjem, probleme z dihanjem in krče. Če ima vaš dojenček ob rojstvu kateregakoli od teh simptomov ali vas skrbi dojenčkovo zdravje, se obrnite na zdravnika ali babico, ki vam bosta znala svetovati.

- Obvestite svojega zdravnika, če dojite. Uporabo zdravila ARICLAİM v času dojenja odsvetujemo. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ARICLAİM lahko vpliva, da se počutite zaspani ali omotični. Ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji, dokler ne veste, kako zdravilo ARICLAİM vpliva na vas.

Zdravilo ARICLAIM vsebuje saharozo

Zdravilo ARICLAIM vsebuje **saharozo**. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila pogovorite z njim.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO ARICLAIM

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo ARICLAIM jemljemo peroralno. Kapsulo pogoltnite celo z nekaj vode.

Običajen odmerek zdravila ARICLAIM je 60 mg enkrat na dan, za vas ustrezen odmerek pa vam bo predpisal vaš zdravnik.

Morda se boste lažje spomnili vzeti zdravilo ARICLAIM, če ga boste jemali vsak dan ob istih urah.

S svojim zdravnikom se pogovorite o tem, kako dolgo boste jemali zdravilo ARICLAIM. Ne prenehajte jemati zdravila ARICLAIM in ne spreminjajte odmerka, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Ustrezno zdravljenje vaše bolezni je pomembno za izboljšanje vašega počutja. Če vašega stanja ne zdravite, se morda ne bo izboljšalo in bo postalo resnejše in težje ozdravljivo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ARICLAIM, kot bi smeli

Če vzamete večjo količino zdravila ARICLAIM, kot vam je predpisal vaš zdravnik, nemudoma pokličite svojega zdravnika ali farmacevta. Simptomi prevelikega odmerka vključujejo zaspanost, komo, serotoninški sindrom (redka reakcija, ki lahko povzroči občutke velike sreče, zaspanost, okornost, nemir, občutek pijanosti, vročino, znojenje ali toge mišice), krče, bruhanje in pospešeno bitje srca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo ARICLAIM

Če pozabite vzeti odmerek, ga zaužijte, kakor hitro se spomnite. Če pa je že čas za vaš naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpuscite in vzemite samo enkratni odmerek kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek. Ne zaužijte več zdravila ARICLAIM v enem dnevu, kot vam je bilo predpisano.

Če ste prenehali jemati zdravilo ARICLAIM

Ne prenehajte jemati svojih kapsul, če vam ni tako svetoval vaš zdravnik, tudi če se bolje počutite. Če bo vaš zdravnik menil, da zdravila ARICLAIM ne potrebujete več, vam bo naročil/naročila, da pred prenehanjem zdravljenja 2 tedna postopoma znižujete svoj odmerek.

Nekateri bolniki, ki so nenadoma prenehali jemati zdravilo ARICLAIM, so imeli simptome, kot so:

- omotica, ščemenje (občutek zbadanja z iglami) ali občutki, podobni električnemu šoku (predvsem v glavi), motnje spanja (žive sanje, nočne more, nezmožnost spanja), utrujenost, zaspanost, občutek nemira ali razburjenosti, občutek strahu, slabost ali bruhanje, tresenje, glavoboli, bolečina v mišicah, občutek razdraženosti, driska, prekomerno znojenje ali vrtoglavica

Ti simptomi običajno niso resni in v nekaj dneh izzvenijo, vendar se posvetujte s svojim zdravnikom, če imate simptome, ki vam povzročajo težave.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti učinki so običajno blagi do zmerni in pogosto v nekaj tednih izzvenijo.

Zelo pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol, občutek zaspanosti
- občutek slabosti (navzea), suha usta

Pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem, občutek razdraženosti, manjša želja po spolnosti, nemirnost, težave ali nezmožnost doseči orgazem, nenavadne sanje
- omotica, občutek nezbranosti, tresenje, otrplost, vključno z otrplostjo, zbadanjem ali mravljinčasto kožo
- zamegljen vid
- tinitus (zvonjenje v ušesih, kljub temu da ni zunanjega zvoka)
- občutek bitja srca v prsih
- povišan krvni tlak, zardevanje
- več zehanja
- zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, slabost (bruhanje), zgaga ali slaba prebava, vetrovi
- povečano znojenje, (srbeč) izpuščaj
- mišična bolečina, mišični krč
- boleče uriniranje, pogosto uriniranje
- težave z erekcijo, spremembe v ejakulaciji
- padci (predvsem pri starejših) utrujenost
- izguba telesne mase

Občasni neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje grla, ki povzroči hripav glas
- samomorilne misli, težave s spanjem, škrtanje ali drgetanje z zobmi, občutek zmedenosti, pomanjkanje motivacije
- nenadni nehoteni gibi mišic ali mišično trzanje, občutek nemira ali nezmožnosti sedenja ali stanja pri miru, živčnost, težave s koncentracijo, spremenjeno okušanje stvari, težave z nadziranjem gibov, npr. slaba koordinacija ali nehoteni gibi mišic, sindrom nemirnih nog, slaba kvaliteta spanja
- večje zenice (temni osrednji del očesa), motnja vida
- omotica ali vrtoglavica (vertigo), ušesna bolečina
- hitro ali nepravilno bitje srca
- omedlevica, omotica, občutek omotičnosti ali omedlevice ob prehitrem vstajanju, občutek mraza v prstih in/ali prstih na nogah
- napeto grlo, krvavitve iz nosu
- bruhanje krvi ali črno blato, gastroenteritis, riganje, težave pri požiranju
- vnetje jeter, ki lahko povzroči bolečine v trebuhu in rumeno obarvanje kože ali beločnice
- nočno potenje, koprivnica, hladen znoj, občutljivost na sončno svetlobo, povečano nagnjenje k modricam
- mišična napetost, mišično trzanje
- težave ali nezmožnost odvajanja urina, težave z začetkom uriniranja, potreba po nočnem odvajanju urina, bolj pogosto odvajanje urina, slabši curek urina
- neobičajna vaginalna krvavitev, neobičajna menstruacija, vključno z močno, bolečo, neredno ali podaljšano menstruacijo, neobičajna blaga ali spuščena menstruacija, bolečina v modih ali mošnji
- bolečina v prsnem košu, občutek mraza, žeja, drgetanje, občutek vročine, nenormalen način hoje
- zvečanje telesne mase

- Ariclaim lahko povzroči tudi neželene učinke, ki se jih morda ne zavedate, kot povišanje jetrnih encimov ali krvnega nivoja kalija, kreatinske fosfokinaze, sladkorja ali holesterola.

Redki neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- resne alergične reakcije, ki povzročajo težave pri dihanju ali omotico z oteklim jezikom ali ustnicami, alergične reakcije
- zmanjšana aktivnost žleze ščitnice, kar lahko povzroči utrujenost ali zvečanje telesne mase
- dehidracija, nizka raven natrija v krvi (predvsem pri starejših; simptomi so lahko občutek vrtoglavice, oslabelosti, zmedenosti, zaspanosti ali močne utrujenosti, slabost; resnejši simptomi so lahko omedlevica, epileptični napad ali padci), sindrom nezadostnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - syndrome of inadequate secretion of anti-diuretic hormone) samomorilno vedenje, manija (prevelika aktivnost, bežeče misli in zmanjšana potreba po spanju), halucinacije, agresivnost in jeza
- "serotoninski sindrom" (redka reakcija, ki lahko povzroči občutke velike sreče, zaspanost, okornost, nemir, občutek pijanosti, vročino, znojenje ali toge mišice), epileptični napadi
- zvišan tlak v očesu (glavkom)
- vnetje ust, svetlo rdeča kri v blatu, slab zadah, vnetje debelega črevesa (ki povzroča drisko)
- odpoved jeter, rumeno obarvanje kože ali beločnice (zlatenica)
- Stevens-Johnsonov sindrom (resna bolezen z mehurji na koži, ustih, očeh in genitalijah), resne alergične reakcije, ki povzročijo otekanje obraza ali grla (angioedem)
- krčenje čeljustne mišice
- nenormalen vonj urina
- menopavzalni simptomi, nenormalno nastajanje mleka v dojkah pri moških in ženskah

Zelo redki neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ARICLAIM

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. VSEBINA PAKIRANJA IN DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo ARICLAIM

Zdravilna učinkovina je duloksetin.

Ena kapsula vsebuje 30 ali 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi so:

Vsebina kapsule: hipromeloza, hipromeloza acetat sukcinat, saharoza, sladkorne kroglice, smukec, titanov dioksid (E171), trietilcitrat.

(Za nadaljnje informacije o saharozi glejte konec poglavja 2.)

Ovojnica kapsule: želatina, natrijev lavrilsulfat, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172) (samo 60 mg) in užitno zeleno črnilo (30 mg) ali užitno belo črnilo (60 mg).

Užitno zeleno črnilo: sintetični črni železov oksid (E172), sintetični rumeni železov oksid (E172), propilenglikol, šelak.

Užitno belo črnilo: titanov dioksid (E171), propilenglikol, šelak, povidon.

Izgled zdravila ARICLAIM in vsebina pakiranja

Zdravilo ARICLAIM je trda gastrozistentna kapsula.

Vsaka kapsula zdravila ARICLAIM vsebuje pelete duloksetinijevega klorida z oblogo za zaščito pred želodčno kislino.

Zdravilo ARICLAIM je na voljo v dveh jakostih: 30 in 60 mg.

30 mg kapsule imajo modra in bela z vtisnjenim napisom '30 mg' in oznako '9543'.

60 mg kapsule imajo modra in zelena z vtisnjenim napisom '60 mg' oznako '9542'.

Zdravilo ARICLAIM 30 mg je na voljo v pakiranju po 7, 28 in 98 kapsul.

Zdravilo ARICLAIM 60 mg je na voljo v pakiranjih po 28 in 98 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska.

Izdelovalec: Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

България

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

тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΑΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France SAS

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 99

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

Navodilo je bilo pregledano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.