

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Duloxetine Lilly 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine Lilly 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Duloxetine Lilly 30 mg

Jedna tobolka obsahuje 30 mg duloxetinu (jako duloxetin-hydrochlorid).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka může obsahovat až 56 mg sacharózy.

Duloxetine Lilly 60 mg

Jedna tobolka obsahuje 60 mg duloxetinu (jako duloxetin-hydrochlorid).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka může obsahovat až 111 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Duloxetine Lilly 30 mg

Neprůhledné, bílé tělo tobolky s potiskem '30 mg', neprůhledné, modré víčko tobolky s potiskem '9543'.

Duloxetine Lilly 60 mg

Neprůhledné, zelené tělo tobolky s potiskem '60 mg', neprůhledné, modré víčko tobolky s potiskem '9542'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivní poruchy.
Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti.
Léčba generalizované úzkostné poruchy.

Přípravek Duloxetine Lilly je indikován k léčbě dospělých.
Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Depresivní porucha (major depressive disorder):

Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně nezávisle na jídle. V klinických studiích byly z hlediska bezpečnosti vyhodnocovány dávky vyšší než 60 mg až do maximální dávky 120 mg/den. Neexistuje však žádný klinický důkaz, který by naznačoval, že pacientům nereagujícím na počáteční doporučenou dávku prospěje její zvyšování.

Odpověď na léčbu lze obvykle pozorovat po 2-4 týdnech léčby.

Po stabilizaci antidepressivní odpovědi se doporučuje pokračovat v léčbě po dobu několika měsíců, aby se zabránilo relapsu. U pacientů odpovídajících na léčbu duloxetinem a s anamnézou opakovaných depresivních epizod může být zvažena další dlouhodobá léčba dávkou od 60 do 120 mg/den.

Generalizovaná úzkostná porucha

Doporučená zahajovací dávka u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou je 30 mg jednou denně, nezávisle na jídle. U pacientů bez dostatečné odpovědi má být dávka zvýšena na 60 mg/den, což je obvyklá udržovací dávka u většiny pacientů.

U pacientů s průvodní depresivní poruchou je zahajovací a udržovací dávka 60 mg jednou denně (viz také výše uvedené doporučené dávkování).

Dávky do 120 mg denně byly prokázány jako účinné a byly hodnoceny z hlediska bezpečnosti v klinických studiích. U pacientů může být v případě nedostatečné odpovědi na dávku 60 mg zvaženo zvýšení dávky až na 90 nebo 120 mg. Zvyšování dávky má být založeno na klinické odpovědi a snášenlivosti.

Po stabilizaci terapeutické odpovědi se doporučuje pokračovat v léčbě po dobu několika měsíců, aby se zabránilo relapsu.

Diabetická periferní neuropatická bolest

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pouze vyšší věk není u starších pacientů důvodem pro úpravu dávkování. Nicméně stejně jako u jiných přípravků je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů, zejména při podávání přípravku Duloxetine Lilly v dávce 120 mg denně při léčbě depresivní poruchy nebo generalizované úzkostné poruchy, kde jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Duloxetine Lilly nesmí užívat pacienti s onemocněním jater, které způsobuje zhoršení jaterních funkcí (viz bod 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu je 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Přípravek Duloxetine Lilly nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Duloxetin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let k léčbě depresivní poruchy vzhledem k nejistotě ohledně bezpečnosti a účinnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě generalizované úzkostné poruchy u pediatrických pacientů ve věku 7-17 let nebyla stanovena. Aktuální dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti nebyla studována. K dispozici nejsou žádné údaje.

Ukončení léčby

Léčba nemá být ukončena náhle. Při ukončování léčby přípravkem Duloxetine Lilly má být dávka snižována postupně v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko možných příznaků z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo po ukončení léčby objeví netolerované symptomy, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař ve snižování dávky dále pokračovat, ale pomalejším tempem.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání přípravku Duloxetine Lilly a neselektivních ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

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

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při podávání

Mánie a epileptické záchvaty

Přípravek Duloxetine Lilly je třeba s opatrností podávat pacientům, v jejichž anamnéze je mánie nebo diagnóza bipolární poruchy a/nebo epileptických záchvatů.

Mydriáza

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

Krevní tlak a srdeční frekvence

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

Porucha funkce ledvin

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

Serotoninový syndrom/ neuroleptický maligní syndrom

Stejně jako u ostatních serotonergních látek se může při léčbě duloxetinem vyskytnout serotoninový syndrom nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS), potenciálně život ohrožující stav, zvláště při současném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů), látek, které narušují serotoninový metabolismus, jako jsou IMAO, nebo antipsychotik a dalších antagonistů dopaminu, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmitterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, nestabilní krevní tlak, hypertermii), neuromuskulární poruchy (např. hyperreflexii, poruchu koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem). Serotoninový syndrom ve své nejzávažnější formě může připomínat NMS, který zahrnuje hypertermii, svalovou rigiditu, zvýšené hladiny sérové kreatinkinázy, autonomní nestabilitu s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí a změnami duševního stavu.

Je-li současné užívání duloxetinu a dalších serotonergních látek/neuroleptik, které mohou ovlivňovat serotonergní a/nebo dopaminergní neurotransmitterové systémy, klinicky opodstatněné, doporučuje se pečlivé sledování pacienta, zejména na začátku léčby a při zvyšování dávek.

Třezalka tečkovaná

K nežádoucím účinkům může častěji docházet při současném užití přípravku Duloxetine Lilly a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Sebevražda

Léčba depresivní poruchy a generalizované úzkostné poruchy: Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k výrazné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích zotavování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je přípravek Duloxetine Lilly předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivou.

Během léčby duloxetinem nebo brzy po jejím ukončení byly zaznamenány případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.8).

Součástí terapie má být bedlivé sledování pacientů a zejména vysoce rizikových pacientů na začátku medikamentózní léčby nebo při změnách dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakéhokoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování

nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti: Stejně jako u jiných přípravků s podobným farmakologickým účinkem (antidepresiva) byly i při léčbě duloxetinem a krátce po jeho vysazení popsány ojedinělé případy výskytu suicidálních myšlenek a chování. Rizikové faktory týkající se sebevraždy při depresi viz výše. Lékaři mají pacienty vybízet, aby kdykoliv uvedli, mají-li jakékoliv rušivé myšlenky nebo pocity.

Použití u dětí a dospívajících do 18 let

Duloxetine Lilly se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (sebevražedné pokusy, sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (především agresivita, opoziční chování a hněv), byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivem, v porovnání s těmi léčenými placebem. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků suicidálního chování (viz bod 5.1). Mimo to chybí údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj (viz bod 4.8).

Krvácení

Při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI) včetně duloxetinu, byly zaznamenány krvácivé projevy, jako je ekchymóza, purpura a gastrointestinální krvácení. Duloxetin může zvýšit riziko poporodního krvácení (viz bod 4.6). Dbát opatrnosti je třeba u pacientů, kteří používají antikoagulanty a/nebo léky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou, a také u pacientů náchylných ke krvácení).

Hyponatremie

Při podávání přípravku Duloxetine Lilly byla hlášena hyponatremie, včetně případů s nižší hladinou sodíku než 110 mmol/l. Hyponatremie může být způsobena syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů hyponatremie byla hlášena u starších pacientů, obzvláště při současném výskytu porušené rovnováhy tekutin anebo při predispozici k ní. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku hyponatremie, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou nebo dehydratovaní pacienti nebo pacienti léčení diuretiky.

Ukončení léčby

Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště je-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích se při náhlém ukončení léčby objevily nežádoucí účinky přibližně u 45 % pacientů léčených přípravkem Duloxetine Lilly a 23 % pacientů léčených placebem. Riziko příznaků z vysazení, pozorované u SSRI a SNRI, může být závislé na různých faktorech zahrnujících délku léčby, dávku a rychlost redukce dávky. Nejčastěji hlášené účinky jsou vyjmenovány v bodu 4.8. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientů však mohou být vážnější. Obvykle se objevují v průběhu prvních několika dnů po ukončení léčby, velmi vzácně ovšem byly tyto účinky popsány u i pacientů, kteří neúmyslně zapomněli užít dávku. Obecně tyto účinky samy mizí v průběhu 2 týdnů, ačkoliv u některých jednotlivců může být jejich trvání prodlouženo (2-3 měsíce nebo více). Při ukončování léčby se proto doporučuje snižovat dávku duloxetinu postupně v průběhu nejméně dvou týdnů podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Starší pacienti

O použití přípravku Duloxetine Lilly v dávce 120 mg u starších pacientů s depresivní poruchou a s generalizovanou úzkostnou poruchou jsou pouze omezené údaje. Proto je třeba při léčbě starších pacientů maximální denní dávkou dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 5.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

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

Léčivé přípravky obsahující duloxetin

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

Hepatitida/zvýšení hladiny jaterních enzymů

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

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku Duloxetine Lilly obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Současné užívání přípravku Duloxetine Lilly se selektivními reverzibilními IMAO, jako je moklobemid, se nedoporučuje (viz bod 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní IMAO a pacientům léčeným přípravkem Duloxetine Lilly se nemá podávat (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP1A2: vzhledem k tomu, že CYP1A2 je zapojen do metabolismu duloxetinu, současné podávání duloxetinu se silnými inhibitory CYP1A2 pravděpodobně zvyšuje koncentraci duloxetinu. Fluvoxamin (100 mg jedenkrát denně) – silný inhibitor CYP1A2 – snížil zdánlivou plazmatickou clearance duloxetinu asi o 77 % a hodnotu AUC_{0-t} zvýšil 6násobně. Proto se přípravek Duloxetine Lilly nesmí podávat v kombinaci se silnými inhibitory CYP1A2, jakým je fluvoxamin (viz bod 4.3).

Léky ovlivňující CNS: riziko při podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsanych v tomto bodě. Opatrnost se doporučuje při podávání přípravku Duloxetine Lilly v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo látkami, včetně alkoholu a sedativních přípravků (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

Serotonergní látky: ve vzácných případech byl serotoninový syndrom zaznamenán u pacientů, kteří užívali SSRI/SNRI současně se serotonergními látkami. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek Duloxetine Lilly podáván současně se serotonergními látkami, jako jsou SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva jako klomipramin nebo amitriptylin, IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) nebo triptany, tramadol, pethidin a tryptofan (viz bod 4.4).

Účinek duloxetinu na jiné léčivé přípravky

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

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

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

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

Účinky jiných léčivých přípravků na duloxetin

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

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

4.6 Fertilita těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při systémových expozičních hladinách (AUC) duloxetinu nižších než maximální klinická expozice (viz bod 5.3).

Dvě velké observační studie (jedna z USA zahrnující 2 500 pacientek vystavených duloxetinu během prvního trimestru a jedna z EU zahrnující 1 500 pacientek vystavených duloxetinu během prvního trimestru) nenaznačují celkové zvýšené riziko závažných vrozených vad. Analýza specifických malformací, jako jsou srdeční malformace, poskytla neprůkazné výsledky.

Ve studii v EU byla expozice matek duloxetinu v pozdních stádiích těhotenství (kdykoliv od 20. týdne gestačního věku do porodu) spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu (méně než 2násobně, což odpovídá přibližně 6 předčasným porodům navíc na 100 žen léčených duloxetinem v pozdním těhotenství). Většina se vyskytla mezi 35. a 36. týdnem těhotenství. Toto spojení nebylo pozorováno ve studii v USA.

Observační údaje ze studie v USA prokázaly zvýšené riziko (méně než 2násobně) poporodního krvácení po expozici duloxetinu během posledního měsíce před porodem.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly

prováděny studie zkoumající souvislost mezi léčbou SNRI a rizikem vzniku PPHN, nelze vzhledem k podobnému mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) toto riziko vyloučit.

Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se symptomy z vysazení mohou vyskytnout u novorozence v případě, že jeho matka před porodem užívala duloxetin. Symptomy z vysazení vyskytující se u duloxetinu mohou zahrnovat hypotonii, třes, neklid, potíže s příjmem potravy, dechovou tíseň a křeče. Většina případů se vyskytla při narození nebo během několika dní po porodu.

Přípravek Duloxetine Lilly by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky mají být informovány, aby v případě, že během léčby otěhotní nebo plánují otěhotnět, tuto skutečnost oznámily svému lékaři.

Kojení

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

Fertilita

Duloxetin neměl ve studiích na zvířatech žádný účinek na samčí plodnost a účinky u samic byly pozorovatelné až u dávek, které byly pro matku toxické.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Duloxetine Lilly může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a používat stroje. Užití přípravku Duloxetine Lilly může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti mají být poučeni, aby se v případě, pokud se u nich vyskytnou sedace nebo závratě, vyvarovali potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Duloxetine Lilly byly nauzea, bolest hlavy, sucho v ústech, somnolence a závratě. Většina častých nežádoucích účinků však byla charakterizována jako lehké až středně těžké nežádoucí účinky; objevovaly se obvykle na začátku léčby a většinou měly tendenci ustoupit i během pokračující léčby.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem kontrolovaných klinických studiích.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Hodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|-----------------------------------|-------|-------------|--|--------------|------------|
| <i>Infekce a infestace</i> | | | | | |
| | | Laryngitida | | | |
| <i>Poruchy imunitního systému</i> | | | | | |
| | | | Anafylaktická reakce Hypersenzitivita | | |

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|-------------------------------------|--|--|--|--------------|--|
| <i>Endokrinní poruchy</i> | | | | | |
| | | | Hypotyreóza | | |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i> | | | | | |
| | Snížená chuť k jídlu | Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem) | Dehydratace Hyponatremie SIADH ⁶ | | |
| <i>Psychiatrické poruchy</i> | | | | | |
| | Insomnie Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny | Suicidální myšlenky ^{5,7} Poruchy spánku Skřípání zuby Dezorientace Apatie | Suicidální chování ^{5,7} Mánie Halucinace Agresivita a hněv ⁴ | | |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | | | | | |
| Bolest hlavy Somnolence | Závratě Letargie Třes Parestézie | Myoklonus Akatizie ⁷ Nervozita Porucha pozornosti Porucha chuti Diskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku | Serotoninový syndrom ⁶ Konvulze ¹ Psychomotorický neklid ⁵ Extrapyramidové symptomy ⁶ | | |
| <i>Poruchy oka</i> | | | | | |
| | Rozmazané vidění | Mydriáza Zhoršení zraku | Glaukom | | |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | | | | | |
| | Tinitus ¹ | Vertigo Bolest ucha | | | |
| <i>Srdeční poruchy</i> | | | | | |
| | Palpitace | Tachykardie Supraventrikulární arytmie, převážně fibrilace síní | | | Stresová kardiomyopatie (takotsubo kardiomyopatie) |
| <i>Cévní poruchy</i> | | | | | |
| | Zvýšení krevního tlaku ³ Návaly horka | Synkopa ² Hypertenze ^{3,7} Ortostatická hypotenze ² Pocit chladu na periferii | Hypertenzní krize ^{3,6} | | |

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|---|---|--|--|-------------------|------------|
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | | | | | |
| | Zívání | Stažení hrdla Epistaxe | Intersticiální plicní onemocnění ¹⁰ Eozinofilní pneumonie ⁶ | | |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | | | | | |
| Nauzea Sucho v ústech | Zácpa Průjem Bolest břicha Zvracení Dyspepsie Flatulence | Gastrointestinální krvácení ⁷ Gastroenteritid a Řihání Gastritida Dysfagie | Stomatitida Hematochezie Zápach z úst Mikroskopická kolitida ⁹ | | |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i> | | | | | |
| | | Hepatitida ³ Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akutní poškození jater | Jaterní selhání ⁶ Žloutenka ⁶ | | |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i> | | | | | |
| | Zvýšené pocení Vyrážka | Noční pocení Kopřivka Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin | Stevensův-Johnsonův syndrom ⁶ Angioneurotický edém ⁶ | Kožní vaskulitida | |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | | | | | |
| | Muskuloskeletální bolest Svalová křeč | Napětí svalů Záškuby svalů | Trismus | | |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i> | | | | | |
| | Dysurie Časté močení | Retence moči Močení s opožděným startem Nykturie Polyurie Snížení průtoku moči | Abnormální pach moči | | |

| Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|--|--|---|--|--------------|------------|
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i> | | | | | |
| | Erektilní dysfunkce Porucha ejakulace Zpožděná ejakulace | Gynekologické krvácení Porucha menstruace Sexuální dysfunkce Testikulární bolest | Menopauzální symptomy Galaktorea Hyperprolaktinemie Poporodní krvácení ⁶ | | |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | | | | | |
| | Pády ⁸ Únava | Bolest na hrudi ⁷ Divné pocity Pocit chladu Žízeň Zimnice Malátnost Pocit horka Poruchy stoje | | | |
| <i>Vyšetření</i> | | | | | |
| | Pokles tělesné hmotnosti | Vzestup tělesné hmotnosti Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny draslíku v krvi | Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi | | |

¹ Případy konvulzí a případy tinitu byly hlášeny také po ukončení léčby.

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

³ Viz bod 4.4.

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

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

⁶ Odhadovaná četnost je založena na nežádoucích účincích nahlášených po uvedení přípravku na trh, nikoli na pozorováních v rámci klinických studií kontrolovaných placebem.

⁷ Není statisticky významný rozdíl oproti placebu.

⁸ Pády byly častější u starších osob (≥65let).

⁹ Odhadovaná četnost je založena na údajích ze všech klinických studií.

¹⁰ Odhadovaná četnost je založena na klinických studiích kontrolovaných placebem.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení podávání duloxetinu (zvláště je-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášené příznaky jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie nebo pocitů podobných elektrickému šoku, zvláště v hlavě), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), únava, somnolence, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes, bolest hlavy, myalgie, podrážděnost, průjem, zvýšené pocení a závrať.

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

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

Interval QT s korekcí na srdeční frekvenci u pacientů léčených duloxetinem se nelišil od intervalu, který byl stanoven u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Žádné klinicky signifikantní rozdíly nebyly pozorovány u intervalů QT, PR, QRS a QTcB mezi skupinami pacientů léčených duloxetinem a placebem.

d. Pediatrická populace

V klinických studiích bylo duloxetinem léčeno celkem 509 pediatrických pacientů s depresivní poruchou ve věku od 7 do 17 let a 241 pediatrických pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou ve věku od 7 do 17 let. Obecně byl profil nežádoucích účinků duloxetinu u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých.

Celkem u 467 pediatrických pacientů zpočátku randomizovaných na duloxetin v klinických studiích došlo po 10 týdnech ke snížení hmotnosti v průměru o 0,1 kg ve srovnání se zvýšením v průměru o 0,9 kg u 353 pacientů léčených placebem. Následně během čtyř až šestiměsíčního prodloužení studie měli pacienti v průměru tendenci ke znovunabytí původního percentilu hmotnosti očekávaného na základě populačních dat od vrstevníků stejného věku a pohlaví.

Ve studiích trvajících až 9 měsíců bylo u pediatrických pacientů léčených duloxetinem pozorováno průměrné snížení o 1 % v percentilovém růstovém grafu tělesné výšky (snížení o 2 % u dětí (7-11 let) a zvýšení o 0,3 % u dospívajících (12-17 let) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, antidepresiva, jiná antidepresiva. Kód ATC: N06AX21.

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Depresivní porucha: Přípravek Duloxetine Lilly byl studován v klinickém programu, kterého se zúčastnilo 3 158 pacientů (1 285 pacientoroků expozice) splňujících kritéria DSM-IV pro depresi. Účinnost přípravku Duloxetine Lilly při doporučené dávce 60 mg jednou denně byla prokázána ve všech třech randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných akutních studiích s pevně stanovenou dávkou u dospělých ambulantních pacientů s depresivní poruchou. Celkově byla účinnost přípravku Duloxetine Lilly prokázána při denních dávkách mezi 60 a 120 mg v pěti ze sedmi randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných akutních studiích s pevně stanovenou dávkou u dospělých ambulantních pacientů s depresivní poruchou.

Přípravek Duloxetine Lilly prokázal statistickou superioritu nad placebem při měření zlepšení celkového skóre 17položkové Hamiltonovy stupnice na posuzování deprese (Hamilton Depression Rating Scale HAM-D) (včetně emočních a somatických symptomů deprese). Výskyt odpovědi na léčbu a remise byly také statisticky významně vyšší v případě přípravku Duloxetine Lilly ve srovnání s placebem. Pouze malá část pacientů zahrnutých do pivotních klinických studií měla těžkou depresi (vstupní skóre HAM-D>25).

Ve studii zaměřené na prevenci relapsu byli pacienti reagující na 12týdenní akutní otevřenou léčbu přípravkem Duloxetine Lilly 60 mg užívaným jednou denně randomizováni buď do skupiny užívající přípravek Duloxetine Lilly 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s placebem na dobu dalších 6 měsíců. Duloxetine Lilly 60 mg jednou denně prokázal statisticky významnou převahu ve srovnání s placebem ($p=0,004$) v hodnocení hlavního cíle studie – v prevenci relapsu deprese, hodnoceného dobou do relapsu. Incidence relapsu během následujícího 6měsíčního, dvojitě zaslepeného období byla 17 % v případě duloxetinu a 29 % v případě placeba.

V průběhu 52týdenní dvojitě zaslepené placebem kontrolované léčby měli pacienti s rekurentní depresivní poruchou léčení duloxetinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo významně delší ($p<0,001$) období bez příznaků. Všichni pacienti odpověděli na duloxetin v průběhu předchozí otevřené (open-label) terapie duloxetinem v dávce od 60 do 120 mg/den po dobu 28 až 34 týdnů. V průběhu 52týdenní dvojitě zaslepené placebem kontrolované léčby došlo k návratu příznaků deprese u 14,4 % pacientů léčených duloxetinem a u 33,1 % pacientů léčených placebem ($p<0,001$).

Klinická studie, která specificky hodnotila účinek přípravku Duloxetine Lilly 60 mg jednou denně u starších pacientů s depresí (≥ 65 let), ukázala statisticky významný rozdíl v redukcí skóre škály HAMD17 u pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s placebem. Snášlivost přípravku Duloxetine Lilly 60 mg jednou denně byla u starších pacientů obdobná snášlivosti pozorované u mladších dospělých. Nicméně data týkající se podání maximální dávky (120 mg/den) starším pacientům jsou omezená, a proto je při léčbě této populace nutná zvýšená opatrnost.

Generalizovaná úzkostná porucha: Přípravek Duloxetine Lilly prokázal statisticky významnou superioritu nad placebem ve všech pěti klinických studiích, které zahrnovaly čtyři randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolované akutní studie a studii prevence relapsu u dospělých pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou.

Přípravek Duloxetine Lilly prokázal statisticky významnou superioritu nad placebem měřeno zlepšením celkového skóre na škále HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) a zlepšením skóre celkového funkčního narušení škály SDS (Sheehan Disability Scale). Poměry odpovědi na léčbu a remise byly také vyšší u přípravku Duloxetine Lilly ve srovnání s placebem. Pokud jde o zlepšení celkového skóre na škále HAM-A, přípravek Duloxetine Lilly prokázal srovnatelné výsledky účinnosti s venlafaxinem.

Ve studii prevence relapsu byli pacienti odpovídající na 6měsíční nezaslepenou akutní léčbu přípravkem Duloxetine Lilly randomizováni k následující léčbě buď přípravkem Duloxetine Lilly nebo placebem po dobu dalších 6 měsíců. Přípravek Duloxetine Lilly 60 mg až 120 mg podávaný jednou denně prokázal statisticky významnou superioritu nad placebem ($p < 0,001$) v prevenci relapsu, měřenou dobou do relapsu. Incidence relapsu v následujícím 6měsíčním dvojitě zaslepeném období byla 14 % u přípravku Duloxetine Lilly a 42 % při placebu.

Účinnost 30-120 mg (flexibilní dávkování) přípravku Duloxetine Lilly jednou denně u starších pacientů (>65 let) s generalizovanou úzkostnou poruchou byla hodnocena ve studii, která prokázala statisticky signifikantní zlepšení celkového skóre HAM-A pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Účinnost a bezpečnost 30-120 mg přípravku Duloxetine Lilly jednou denně u starších pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou byla podobná té zaznamenané ve studiích s mladšími dospělými pacienty. Nicméně údaje o starších pacientech užívajících maximální dávku (120 mg/den) jsou omezené a z tohoto důvodu je u starší populace při užívání této dávky doporučována opatrnost.

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

Ve srovnání s placebem v obou studiích přípravek Duloxetine Lilly 60 mg jednou denně a 60 mg dvakrát denně signifikantně redukoval bolest. U některých pacientů byl účinek patrný v prvním týdnu léčby. Rozdíl ve střední hodnotě v obou aktivních ramenech léčby nebyl signifikantní. Snížení bolesti o aspoň 30 % bylo zaznamenáno u přibližně 65 % pacientů léčených duloxetinem ve srovnání se 40 % pacientů s placebem. Odpovídající počty pro snížení minimálně o 50 % byly 50 %, resp. 26 %. Hodnoty klinické odpovědi (zmírnění bolesti o 50 % a více) byly analyzovány s ohledem na to, zda se u pacienta v průběhu léčby vyskytla somnolence. U pacientů, u kterých somnolence nevyskytla, byla klinická odpověď pozorována u 47 % pacientů léčených duloxetinem a 27 % pacientů, kteří obdrželi placebo. Výskyt klinické odpovědi u pacientů se somnolencí byl 60 % pacientů léčených duloxetinem a 30 % u pacientů léčených placebem. U pacientů, u kterých se nedosáhlo snížení bolesti o 30 % v průběhu 60 dnů, bylo nepravděpodobné dosažení této hladiny v průběhu další léčby.

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

Pediatrická populace

Duloxetin nebyl studován u pacientů do 7 let.

Byly provedeny dvě randomizované dvojitě zaslepené paralelní studie s 800 pediatrickými pacienty s depresivní poruchou ve věku od 7 do 17 let (viz bod 4.2). Tyto dvě studie zahrnovaly akutní fázi v délce 10 týdnů s placebem a s aktivní látkou (fluoxetin) následovanou šestiměsíční pokračující léčbou s aktivní kontrolou. Ani u duloxetinu (30-120 mg) a ani u kontrolního ramene s aktivní látkou (fluoxetin 20-40 mg) nedošlo od počátku léčby do závěrečného vyhodnocení k statisticky významnému odlišení od placeba ve změně celkového skóre na stupnici Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). Přerušeni léčby pro nežádoucí účinky bylo vyšší u pacientů užívajících duloxetin ve srovnání s těmi užívajícími fluoxetin, většinou z důvodů nauzey. V průběhu 10týdenní akutní léčby bylo hlášeno suicidální chování (duloxetin 0/333 [0%], fluoxetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Během celého 36týdenního trvání studie 6 z 333 pacientů randomizovaných na začátku na duloxetin a 3 z 225 pacientů randomizovaných na fluoxetin projevilo suicidální chování (incidence upravená na expozici 0,039 případu na pacienta a rok pro duloxetin a 0,026 pro fluoxetin). Navíc jeden pacient, který byl převeden z placeba na duloxetin, projevil suicidální chování při užívání duloxetinu.

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie u 272 pacientů ve věku 7-17 let s generalizovanou úzkostnou poruchou. Studie zahrnovala 10týdenní akutní placebem kontrolovanou fázi následovanou 18týdenním pokračovacím léčebným obdobím. Ve studii bylo použito flexibilní dávkování tak, aby bylo umožněno pomalé zvyšování dávky z 30 mg jednou denně na vyšší dávky (maximum 120 mg jednou denně). Při léčbě duloxetinem bylo prokázáno statisticky signifikantní zlepšení příznaků generalizované úzkostné poruchy, měřeno pomocí skóre závažnosti pro generalizovanou úzkostnou poruchu škály PARS (průměrný rozdíl mezi duloxetinem a placebem byl 2,7 bodu [95% CI 1,3-4,0], po 10 týdnech léčby. Udržení účinku nebylo hodnoceno. V průběhu akutní 10týdenní fáze nebyly mezi skupinami duloxetinu a placeba pozorovány statisticky významné rozdíly v nutnosti ukončení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků. U dvou pacientů, kteří byli po akutní fázi převedeni z léčby placebem na duloxetin, došlo při užívání duloxetinu během pokračovací léčby k výskytu suicidálního chování. Závěry vzhledem k celkovému poměru přínosů a rizik pro tuto věkovou skupinu nebyly stanoveny (viz též body 4.2 a 4.8).

Byla provedena jedna studie s pediatrickými pacienty s primárním juvenilním fibromyalgickým syndromem (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS) ve které nedošlo k odlišení primární účinnosti skupiny léčené duloxetinem od skupiny s placebem. Tudíž není prokázána účinnost v této populaci pediatrických pacientů. Randomizovaná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie s duloxetinem byla provedena u 184 dospívajících ve věku od 13 do 18 let (průměrný věk 15,53 roku) s JPFS. Studie zahrnovala 13týdenní dvojitě zaslepené období, při kterém byli pacienti randomizováni do skupiny s duloxetinem v dávce 30mg/60 mg denně, nebo do skupiny s placebem. Nebyla prokázána účinnost duloxetinu na snížení bolesti, hodnocená jako primární výsledek měření cílového parametru průměrného skóre bolesti pomocí dotazníků Brief Pain Inventory (BPI): střední změna z výchozí hodnoty průměrného skóre bolesti BPI metodou nejmenších čtverců (LS) po 13 týdnech byla -0,97 ve skupině s placebem, v porovnání s -1,62 ve skupině s duloxetinem v dávce 30mg/60 mg ($p = 0,052$). Bezpečnostní výsledky z této studie jsou konzistentní se známým bezpečnostním profilem duloxetinu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Duloxetine Lilly u všech podskupin pediatrické populace v následujících terapiích: léčba depresivní poruchy, léčba generalizované úzkostné poruchy a léčba diabetické periferní neuropatické bolesti. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Duloxetin se po perorálním podání dobře absorbuje s C_{max} za 6 hodin po podání dávky. Absolutní

perorální biologická dostupnost duloxetinu je v rozmezí od 32 % do 80 % (v průměru 50 %). Jídlo prodlužuje dobu nutnou pro dosažení maximální koncentrace ze 6 na 10 hodin a nepatrně snižuje míru absorpce (asi 11 %). Tyto změny nemají žádný klinický význam.

Distribuce

Duloxetin se přibližně z 96 % váže na proteiny lidské plazmy. Duloxetin se váže jak na albumin, tak i na α -1- kyselý glykoprotein. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí ledvin nebo jater.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

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

Věk

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

Porucha funkce ledvin

Pacienti s ledvinovým onemocněním v terminální fázi, kteří jsou na dialýze, měli 2krát vyšší hodnoty C_{max} a AUC duloxetinu ve srovnání se zdravými jedinci. Farmakokinetické údaje o duloxetinu jsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin omezené.

Porucha funkce jater

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

Kojící matky

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika duloxetinu u pediatrických pacientů ve věku od 7 do 17 let s depresivní poruchou po perorálním podání 20 až 120 mg v dávkování jednou denně byla charakterizována pomocí populačních modelových analýz na základě údajů ze 3 studií. Modelové předpovědi ustálených koncentrací

duloxetinu v plazmě u pediatrických pacientů byly většinou v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

Studie s juvenilními potkany zjistily přechodný neurobehaviorální účinek a významně sníženou tělesnou hmotnost a spotřebu jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45 mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u juvenilních potkanů podobný profilu u dospělých potkanů. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

hypromelóza
acetát-sukcinát hypromelózy
sacharóza
zrněný cukr
mastek
oxid titaničitý (E 171)
triethyl-citrát

Tobolka

Duloxetine Lilly 30 mg

želatina
natrium-lauryl-sulfát
oxid titaničitý (E 171)
indigokarmín (E 132)
zelený inkoust

Zelený inkoust obsahuje:

černý oxid železitý (syntetický) (E 172)
žlutý oxid železitý (syntetický) (E 172)
propylenglykol
šelak

Duloxetine Lilly 60 mg
želatina
natrium-lauryl-sulfát
oxid titaničitý (E 171)
indigokarmín (E 132)
žlutý oxid železitý (E 172)
bílý inkoust

Bílý inkoust obsahuje:
oxid titaničitý (E 171)
propylenglykol
šelak
povidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Duloxetine Lilly 30 mg

Přípravek Duloxetine Lilly 30 mg je balen po 7, 28 a 98 enterosolventních tvrdých tobolkách.

Duloxetine Lilly 60 mg

Přípravek Duloxetine Lilly 60 mg je balen po 28, 56, 84 a 98 enterosolventních tvrdých tobolkách a ve vícečetných baleních obsahujících 100 (5 balení po 20) a 500 (25 balení po 20) enterosolventních tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/972/001
EU/1/14/972/002
EU/1/14/972/003
EU/1/14/972/004

EU/1/14/972/005
EU/1/14/972/006
EU/1/14/972/007
EU/1/14/972/008
EU/1/14/972/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. prosince 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 31. července 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lilly S.A.
Avda. de la Industria Nº 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO 30MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duloxetine Lilly 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
duloxetin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 30 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/972/001 (7 enterosolventních tvrdých tobolek)
EU/1/14/972/002 (28 enterosolventních tvrdých tobolek)
EU/1/14/972/003 (98 enterosolventních tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Duloxetine Lilly 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

30mg enterosolventní tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duloxetine Lilly 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
duloxetin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO 60MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duloxetine Lilly 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky.
duloxetin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 60 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 enterosolventních tvrdých tobolek
56 enterosolventních tvrdých tobolek
84 enterosolventních tvrdých tobolek
98 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/972/004 (28 enterosolventních tvrdých tobolek)

EU/1/14/972/005 (56 enterosolventních tvrdých tobolek)

EU/1/14/972/006 (84 enterosolventních tvrdých tobolek)

EU/1/14/972/007 (98 enterosolventních tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Duloxetine Lilly 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**MULTIPACK – VNITŘNÍ KRABIČKA 60MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY
(bez blue boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Duloxetine Lilly 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky.
duloxetin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 60 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 enterosolventních tvrdých tobolek. Součást vícečetného balení, nesmí se prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/972/008 (100 enterosolventních tvrdých tobolek) (5 balení po 20)
EU/1/14/972/009 (500 enterosolventních tvrdých tobolek) (25 balení po 20)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Duloxetine Lilly 60 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

MULTIPACK – VNĚJŠÍ KRABÍČKA 60MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY (s blue boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duloxetine Lilly 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky.
duloxetin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 60 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 100 (5 balení po 20) enterosolventních tvrdých tobolek
Vícečetné balení: 500 (25 balení po 20) enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/972/008 (100 enterosolventních tvrdých tobolek) (5 balení po 20)
EU/1/14/972/009 (500 enterosolventních tvrdých tobolek) (25 balení po 20)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Duloxetine Lilly 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duloxetine Lilly 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky
duloxetin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Duloxetine Lilly 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky Duloxetine Lilly 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky duloxetin (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je to přípravek Duloxetine Lilly a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duloxetine Lilly užívat
3. Jak se přípravek Duloxetine Lilly užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Duloxetine Lilly uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Duloxetine Lilly a k čemu se používá

Přípravek Duloxetine Lilly obsahuje léčivou látku duloxetin. Přípravek Duloxetine Lilly zvyšuje hladiny serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) v nervovém systému.

Přípravek Duloxetine Lilly se používá u dospělých osob k léčbě:

- deprese
- generalizované úzkostné poruchy (chronický pocit úzkosti nebo nervozity)
- diabetické neuropatické bolesti (často popisována jako palčivá, bodavá, píchavá či vystřelující bolest, nebo je podobná bolesti po ráně elektrickým proudem. V postižené oblasti může dojít ke ztrátě citlivosti, nebo bolest mohou způsobit dotyk, teplo, chlad nebo tlak).

U většiny lidí s depresí nebo úzkostnou poruchou začíná přípravek Duloxetine Lilly účinkovat během 2 týdnů od začátku léčby, může ale trvat 2-4 týdny, než se budete cítit lépe. Nezačnete-li se po této době cítit lépe, informujte o tom svého lékaře. Lékař Vám může dále podávat přípravek Duloxetine Lilly, i když se již cítíte lépe, aby se zabránilo návratu deprese nebo úzkosti.

U lidí s diabetickou neuropatickou bolestí může trvat několik týdnů, než se budou cítit lépe. Nezačnete-li se po 2 měsících cítit lépe, informujte o tom svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duloxetine Lilly užívat

NEUŽÍVEJTE přípravek Duloxetine Lilly jestliže

- jste alergický(á) na duloxetin nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- máte onemocnění jater
- máte těžké onemocnění ledvin
- užíváte nebo jste během posledních 14 dní užíval(a) jiné léky známé jako inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz 'Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Lilly')
- užíváte fluvoxamin, který se obvykle užívá k léčbě deprese, nebo ciprofloxacin nebo enoxacin, které se používají k léčbě některých infekčních onemocnění

- užíváte jiný přípravek obsahující duloxetin (viz 'Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Lilly').

Informujte svého lékaře, pokud máte vysoký krevní tlak nebo onemocnění srdce. Lékař rozhodne, jestli můžete užívat přípravek Duloxetine Lilly.

Upozornění a opatření

Pokud se Vás týká některý z dále uvedených stavů, nemusí pro Vás být přípravek Duloxetine Lilly vhodný. obraťte se před užíváním přípravku Duloxetine Lilly na svého lékaře v případě, že:

- užíváte nyní jiné přípravky k léčbě deprese (viz bod: 'Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Lilly')
- užíváte rostlinný přípravek obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)
- máte onemocněním ledvin
- měl(a) jste epileptické záchvaty
- měl(a) jste mánii
- trpíte bipolární poruchou
- máte potíže se zrakem, jako například určitý druh glaukomu (zelený zákal - zvýšený nitrooční tlak)
- máte či jste v minulosti měl(a) poruchu krvácení (sklon ke snadnému vzniku modřin), zvláště jste-li těhotná (viz 'Těhotenství a kojení')
- je u Vás riziko snížení hladiny sodíku (například pokud užíváte léky na odvodnění – diuretika, obzvláště jste-li vyššího věku)
- užíváte současně jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit poškození jater
- užíváte jiné přípravky obsahující duloxetin (viz 'Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Lilly')

Přípravek Duloxetine Lilly může způsobovat pocit neklidu nebo neschopnost vydržet klidně sedět či stát na místě. Pokud se u Vás tyto známky projeví, informujte svého lékaře.

Svého lékaře také kontaktujte:

Pokud zaznamenáte známky a příznaky jako neklid, halucinace, ztráta koordinace, zrychlený srdeční tep, zvýšená tělesná teplota, rychlé změny krevního tlaku, zvýšené reflexy, průjem, kóma, pocit na zvracení a zvracení, protože se může jednat o serotoninový syndrom.

Ve své nejzávažnější formě může serotoninový syndrom připomínat neuroleptický maligní syndrom (NMS). Známky a příznaky NMS mohou zahrnovat kombinaci horečky, rychlého srdečního tepu, pocení, těžké svalové ztuhlosti, zmatenosti a zvýšených svalových enzymů (stanovených krevním testem).

Léčivé přípravky jako Duloxetine Lilly (tzv. SSRI/SNRI) mohou vyvolat příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4). V některých případech tyto příznaky přetrvávaly i po ukončení léčby.

Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese nebo úzkosti

Jestliže trpíte depresí nebo úzkostnými stavy, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepresiva. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit, obvykle přibližně dva týdny, ale někdy i déle.

Může být pravděpodobnější, že začnete uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě:

- Jestliže se již v minulosti u Vás vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu.
- Jestliže jste mladý dospělý. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedného chování u mladých dospělých (mladších 25 let) s psychiatrickými onemocněními, kteří byli léčeni antidepresivy.

Pokud se u Vás kdykoli vyskytnou myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte depresi a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese nebo úzkost zhoršuje nebo budou-li znepokojeni změnami ve Vašem chování.

Děti a dospívající do 18 let

Přípravek Duloxetine Lilly se běžně nepoužívá u dětí a dospívajících do 18 let. Měl(a) byste být také informován(a), že u pacientů mladších 18 let užívajících přípravky z této skupiny je zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou pokusy o sebevraždu, myšlenky na sebevraždu a nepřátelské chování (převážně agresivita, protichůdné jednání a hněv). Navzdory tomu se lékař může rozhodnout, jestliže to je v nejlepším zájmu pacienta, předepsat přípravek Duloxetine Lilly i pacientovi mladšímu 18 let. Pokud lékař předepsal přípravek Duloxetine Lilly pacientovi mladšímu 18 let a chcete se o tom poradit, navštivte znovu svého lékaře. Jestliže se u pacientů do 18 let, kteří jsou léčeni přípravkem Duloxetine Lilly, rozvine nebo zhorší některý z výše uvedených příznaků, měli byste o tom informovat lékaře. U této věkové skupiny také ještě nebyl hodnocen vliv dlouhodobého podávání přípravku Duloxetine Lilly na růst, dospívání a vývoj poznávacích funkcí a chování.

Další léčivé přípravky a přípravek Duloxetine Lilly

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Hlavní součástí přípravku Duloxetine Lilly, duloxetin, je obsažen také v jiných přípravcích k léčbě odlišných potíží:

- diabetická neuropatická bolest, deprese, úzkost a močová inkontinence (únik moči)

Měl(a) byste se vyhnout současnému užívání více než jednoho z těchto přípravků. Zkontrolujte se svým lékařem, zda neužíváte další přípravek obsahující duloxetin.

Lékař rozhodne, můžete-li přípravek Duloxetine Lilly užívat v kombinaci s jinými přípravky.

Nezahajujte nebo neukončujte užívání jiných léčivých přípravků včetně léků vydávaných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků, dokud se neporadíte s lékařem.

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

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): Přípravek Duloxetine Lilly nesmíte užívat, pokud současně užíváte (nebo jste v průběhu posledních 14 dní užíval(a) jiný přípravek k léčbě deprese nazývaný inhibitor monoaminoxidázy (IMAO). Příklady IMAO zahrnují moklobemid (přípravek k léčbě deprese) a linezolid (antibiotikum). Užívání IMAO může v kombinaci s užíváním mnoha přípravků vydávaných na lékařský předpis, včetně přípravku Duloxetine Lilly, vyvolat závažné nebo dokonce život ohrožující nežádoucí účinky. Pokud jste přestal(a) užívat některý IMAO, musíte počkat alespoň 14 dní, než budete moci začít užívat přípravek Duloxetine Lilly. Rovněž je třeba vyčkat nejméně 5 dní poté, co jste přestal(a) užívat přípravek Duloxetine Lilly, než začnete užívat některý IMAO.

Přípravky způsobující ospalost: patří sem přípravek předepsané Vaším lékařem včetně benzodiazepinů (přípravky používané na zklidnění nebo na spaní), silných léků proti bolesti, antipsychotik (přípravky k léčbě duševních onemocnění), fenobarbitalu a antihistaminik (přípravky k léčbě alergie).

Léčivé přípravky zvyšující hladinu serotoninu: triptany, tramadol, tryptofan, SSRI (jako je paroxetin a fluoxetin), SNRI (jako je venlafaxin), tricyklická antidepresiva (jako je klomipramin nebo amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a IMAO (jako je moklobemid a linezolid). Tyto léky zvyšují riziko vzniku nežádoucích účinků; vyskytnou-li se neobvyklé příznaky během užívání těchto přípravků společně s přípravkem Duloxetine Lilly, vyhledejte lékaře.

Protisrážlivé nebo protideštičkové přípravky užívané ústy: přípravky „ředící“ krev nebo zabraňující srážení krve. Tyto přípravky mohou zvýšit riziko krvácení.

Přípravek Duloxetine Lilly s jídlem, pitím a alkoholem

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

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Informujte svého lékaře, pokud v průběhu léčby přípravkem Duloxetine Lilly otěhotníte nebo těhotenství plánujete. Přípravek Duloxetine Lilly byste měla užívat pouze tehdy, až s lékařem proberete možný přínos a všechna potenciální rizika pro nenarozené dítě.
- Ubezpečte se, že Váš lékař a/nebo porodní asistentka vědí, že užíváte přípravek Duloxetine Lilly. Užívání podobných přípravků (SSRI) během těhotenství může u dětí zvýšit riziko výskytu závažného zdravotního stavu, tzv. perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN), který se projevuje zrychleným dýcháním a promodráním. Tyto příznaky se obvykle projeví během prvních 24 hodin po narození. Pokud tyto příznaky zpozorujete u svého dítěti, okamžitě kontaktujte svou porodní asistentku a/nebo lékaře.
- Užíváte-li přípravek Duloxetine Lilly ke konci svého těhotenství, mohou se u Vašeho dítěte po narození objevit určité příznaky. Ty se obvykle objeví při narození nebo během několika dní po porodu. Tyto příznaky mohou zahrnovat ochablé svaly, třesavku, neklid, potíže s krmením, potíže s dýcháním a křeče. Má-li Vaše dítě při narození některý z těchto příznaků nebo máte-li obavy o zdraví dítěte, kontaktujte svého lékaře nebo porodní asistentku, kteří Vám budou schopni poradit.
- Užíváte-li přípravek Duloxetine Lilly na konci těhotenství, je tu zvýšené riziko nadměrného vaginálního krvácení krátce po porodu, zvláště pokud jste v minulosti měla krvácivé příhody. Váš lékař nebo porodní asistentka mají být informováni, že užíváte duloxetin, aby Vám byli schopni poradit.
- Dostupné údaje z užívání přípravku Duloxetine Lilly během prvních tří měsíců těhotenství neukazují na celkově zvýšené riziko vrozených vad u dětí obecně. Pokud je přípravek Duloxetine Lilly užíván během druhé poloviny těhotenství, může být zvýšené riziko, že se dítě narodí předčasně (6 dalších předčasně narozených dětí na každých 100 žen, které užívají přípravek Duloxetine Lilly ve druhé polovině těhotenství), většinou mezi 35. a 36. týdnem těhotenství.
- Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Užívání přípravku Duloxetine Lilly v průběhu kojení se nedoporučuje. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Duloxetine Lilly může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit nebo používat stroje. Může Vám způsobit ospalost nebo závratě. Dokud si neověříte, jak na Vás Duloxetine Lilly působí, neřídte dopravní prostředky a nepoužívejte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Duloxetine Lilly obsahuje sacharózu

Přípravek Duloxetine Lilly obsahuje sacharózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Duloxetine Lilly obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Duloxetine Lilly užívá

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

Přípravek Duloxetine Lilly je určen k podání ústy. Tobolku polkněte celou a zapijte ji vodou.

Léčba deprese a diabetické neuropatické bolesti

Obvyklá doporučená dávka přípravku Duloxetine Lilly je 60 mg jednou denně, avšak dávku, která je správná právě pro Vás, Vám předepíše lékař.

Léčba generalizované úzkostné poruchy

Obvyklá doporučená zahajovací dávka přípravku Duloxetine Lilly je 30 mg jednou denně, po které bude většina pacientů následně užívat dávku 60 mg jednou denně, avšak dávku, která je správná právě pro Vás, Vám předepíše lékař. Dávka může být podle odpovědi na léčbu přípravkem Duloxetine Lilly upravena až na 120 mg denně.

Pro pravidelné užívání přípravku Duloxetine Lilly je jednodušší jej užívat každý den ve stejnou dobu.

Informujte se u svého lékaře, jak dlouho budete přípravek Duloxetine Lilly užívat. Bez konzultace s lékařem léčbu přípravkem Duloxetine Lilly nepřerušujte ani neměňte dávku. Řádné léčení Vaší poruchy je důležité, abyste se mohl(a) cítit lépe. Pokud není porucha léčena, nemusí odeznít a může se stát závažnější a hůře léčitelnou.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Duloxetine Lilly, než jste měl(a)

V případě, že užijete vyšší než Vám předepsanou dávku, kontaktujte ihned lékaře nebo lékárníka. Příznaky předávkování zahrnují ospalost, kóma, serotoninový syndrom (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost), záchvat křečí, zvracení a zrychlený tep.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Duloxetine Lilly

Zapomenete-li užít dávku léku, vezměte si ji ihned, jakmile si vzpomenete. Pokud to ovšem bude v době, kdy máte již užít další dávku, vynechejte zapomenutou a vezměte pouze svou obvyklou jednotlivou dávku. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Neužívejte větší dávku přípravku Duloxetine Lilly během jednoho dne, než jaká Vám je předepsána.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Duloxetine Lilly

Léčbu nepřerušujte bez konzultace s lékařem ani v případě, že se již cítíte lépe. Jestliže se lékař domnívá, že přípravek Duloxetine Lilly již déle nepotřebujete, nejméně 2 týdny před úplným vysazením léčby Vám dávku začne snižovat.

Někteří pacienti užívající přípravek Duloxetine Lilly měli při náhlém vysazení léku příznaky, jako jsou

- závratě, pocity brnění a mravenčení nebo pocity podobné elektrickému šoku (zvláště v hlavě), poruchy spánku (živé sny, noční můry, neschopnost spát), únava, ospalost, pocit neklidu nebo vzrušení, pocit úzkosti, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, třes, bolest hlavy, bolest svalů, pocit podráždění, průjem, nadměrné pocení nebo závrať.

Tyto příznaky nejsou obvykle příliš závažné a ustupují během několika dní, ale pokud se u Vás objeví příznaky, které Vás obtěžují, poraďte se s lékařem.

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tyto účinky jsou obvykle lehké až středně těžké a často po několika týdnech ustupují.

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

- bolest hlavy, ospalost
- nevolnost (pocit na zvracení), sucho v ústech

Časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10 osob)

- ztráta chuti k jídlu
- potíže se spánkem, pocit neklidu, menší sexuální touha, úzkost, potíže s orgasmem nebo neschopnost jej dosáhnout, neobvyklé sny
- závratě, pocit netečnosti, třes, necitlivost, včetně necitlivosti, brnění nebo mravenčení na kůži
- rozmazané vidění
- ušní šelest (vnímání zvuku v uchu bez vnějšího podnětu)
- pocit bušení srdce
- zvýšený krevní tlak, návaly horka
- častější zívání
- zácpa, průjem, bolest břicha, zvracení, pálení žáhy nebo špatné trávení, plynatost
- zvýšené pocení, vyrážka (svědivá)
- bolest svalů, svalová křeč
- bolest při močení, časté močení
- problémy s dosažením erekce, změny ejakulace
- pády (obzvlášť u starších osob), únava
- úbytek tělesné hmotnosti

U dětí a dospívajících do 18 let s depresí léčených tímto přípravkem došlo na začátku jeho prvního užívání k určitému snížení tělesné hmotnosti. K návratu tělesné hmotnosti na úroveň odpovídající dětem a dospívajícím stejného věku a pohlaví došlo po 6 měsících léčby.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 ze 100 osob)

- zánět v krku působící chraptivý hlas
- sebevražedné myšlenky, problémy se spánkem, skřípaní zuby nebo svírání zubů, pocit dezorientace, nedostatek motivace
- náhlé mimovolní tiky nebo záškuby svalů, pocit neklidu nebo neschopnosti sedět nebo stát klidně na jednom místě, pocit nervozity, potíže se soustředit, změna chuti, potíže kontrolovat pohyby např. nedostatek koordinace nebo mimovolní pohyby svalů, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku
- rozšířené oční zorničky, problémy se zrakem
- pocit závratí nebo točení hlavy, bolest ucha
- rychlý a/nebo nepravidelný tep
- mdloby, závrať, pocit na omdlení při rychlém postavení se, studené prsty na ruce a/nebo nohy
- stažení hrdla, krvácení z nosu
- zvracení krve nebo tmavá dehtovitá stolice, zánět žaludku a střeva, říhání, obtížné polykání
- zánět jater, který může způsobit bolest břicha a žluté zbarvení kůže nebo očního bělma
- noční pocení, kopřivka, studený pot, citlivost na sluneční světlo, zvýšený sklon k tvorbě modřin
- napětí svalů, záškuby svalů
- potíže s močením nebo nemožnost močit, obtížné zahájení močení, potřeba močit v noci, potřeba močit větší množství moči než obvykle, snížení toku moči
- abnormální poševní krvácení, abnormální menstruace včetně silné, bolestivé, nepravidelné nebo prodloužené menstruace, nezvykle slabá nebo vynechaná menstruace, bolest ve varlatech nebo šourku
- bolest na hrudi, pocit chladu, žížeň, svalový třes, pocit horka, nezvyklý způsob chůze

- zvýšení tělesné hmotnosti
- přípravek Duloxetine Lilly může způsobit účinky, kterých si nemusíte všimnout, jako je zvýšení hodnot jaterních enzymů, hladiny draslíku v krvi, hodnot enzymu nazývaného kreatininfosfokináza, cukru nebo cholesterolu

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 1000 osob)

- závažné alergické reakce způsobující potíže s dýcháním nebo závratě s otokem jazyka nebo rtů, alergické reakce
- snížení aktivity štítné žlázy, která může způsobit únavu nebo zvýšení tělesné hmotnosti
- dehydratace (ztráta a nedostatek vody v těle), snížená hladina sodíku v krvi (převážně u starších pacientů; příznaky mohou zahrnovat závrať, slabost, zmatenost, ospalost nebo velkou únavu nebo nevolnost nebo zvracení, závažnějšími příznaky jsou mdloba, záchvaty křečí nebo pády), syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
- sebevražedné chování, mánie (nadměrná aktivita, překotné myšlení a snížená potřeba spánku), halucinace, agresivita nebo hněv
- „serotoninový syndrom“ (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost), záchvaty křečí
- zvýšený nitrooční tlak (glaukom)
- kašel, sípání a dušnost, které může doprovázet vysoká teplota
- zánět v ústech, jasně červená krev ve stolici, zápach z úst, zánět tlustého střeva (vedoucí k průjmu)
- selhání jater, žluté zbarvení kůže nebo očního bělma (žloutenka)
- „Stevensův-Johnsonův syndrom“ (závažné onemocnění s puchýři na kůži, ústech, očích a genitáliích), závažná alergická reakce způsobující otok tváře nebo hrdla (angioedém)
- křeč žvýkacích svalů
- nezvyklý pach moči
- příznaky menopauzy (přechodu), abnormální tvorba mateřského mléka u mužů a žen
- nadměrné vaginální krvácení krátce po porodu (poporodní krvácení)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10000 osob)

- zánět kožních krevních cév (kožní vaskulitida)

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)

- Známky a příznaky onemocnění zvaného „stresová kardiomyopatie“, které může zahrnovat bolest na hrudi, dušnost, závratě, mdloby a nepravidelný srdeční tep.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Duloxetine Lilly uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP.

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

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Duloxetine Lilly obsahuje

Léčivou látkou je duloxetin.

Jedna tobolka obsahuje 30 nebo 60 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu).

Další složky:

Obsah tobolky: hypromelóza, acetát-sukcinát hypromelózy, sacharóza, zrněný cukr, mastek, oxid titaničitý (E 171), triethyl-citrát (*Pro další informace týkající se sacharózy viz závěr bodu 2*).

Tobolka: želatina, natrium-lauryl-sulfát, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), žlutý oxid železitý (E 172) (pouze 60 mg), zelený inkoust (30 mg) nebo bílý inkoust (60 mg).

Zelený inkoust: černý oxid železitý (syntetický) (E 172), žlutý oxid železitý (syntetický) (E 172), propylenglykol, šelak.

Bílý inkoust: oxid titaničitý (E 171), propylenglykol, šelak, povidon.

Jak přípravek Duloxetine Lilly vypadá a co obsahuje toto balení

Duloxetine Lilly je enterosolventní tvrdá tobolka (tvrdá tobolka rozpustná ve střevě). Tobolka Duloxetine Lilly obsahuje peletky duloxetin-hydrochloridu s potahem na ochranu proti žaludeční kyselině.

Přípravek Duloxetine Lilly je dostupný ve dvou silách: 30 mg a 60 mg.

30mg tobolky jsou modré a bílé s potiskem '30 mg' a kódem '9543'.

60mg tobolky jsou modré a zelené s potiskem '60 mg' a kódem '9542'.

Přípravek Duloxetine Lilly 30 mg je dodáván v baleních po 7, 28 a 98 enterosolventních tvrdých tobolkách.

Přípravek Duloxetine Lilly 60 mg je dodáván v baleních po 28, 56, 84 a 98 enterosolventních tvrdých tobolkách a ve vícečetných baleních obsahujících 100 (5 balení po 20) a 500 (25 balení po 20) enterosolventních tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Držitel rozhodnutí o registraci: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" 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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

Spaly Bioquímica, S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky : <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) duloxetinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o **neuroleptickém maligním syndromu (NMS)** a **stresové kardiomyopatii (takotsubo kardiomyopatie)** dostupné z literatury, spontánních hlášení, včetně v některých případech blízké časové souvislosti, pozitivního de-challenge a/nebo re-challenge, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku, pokládá výbor PRAC příčinný vztah mezi duloxetinem a vznikem NMS a stresové kardiomyopatie (takotsubo kardiomyopatie) za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících duloxetin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se duloxetinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících duloxetin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.