

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cymbalta 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje duloxetinum 30 mg (jako hydrochlorid).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 8,6 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivní poruchy.

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti.

Léčba generalizované úzkostné poruchy.

Přípravek Cymbalta je indikován k léčbě dospělých.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba depresivní poruchy:

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 zvážena další dlouhodobá léčba v dávce od 60 do 120 mg/den.

Léčba generalizované úzkostné poruchy

Doporučená zahajovací dávka u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou je 30 mg jednou denně, nezávisle na jídle. U pacientů bez dostatečné odpovědi by měla 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 zváženo

zvýšení dávky až na 90 nebo 120 mg. Zvyšování dávky by mělo být založeno na klinické odpovědi a snášenlivosti.

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

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti

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 zvýšení dávky.

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

Přínos léčby by měl 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 Cymbalta v dávce 120 mg denně při léčbě depresivní poruchy nebo generalizované úzkostné poruchy, kde jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 4.4 a 5.2).

Dávkování při zhoršené funkci jater

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

Dávkování při snížené funkci ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu je 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Přípravek Cymbalta nesmí užívat pacienti s těžkým postižením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Duloxetin se nemá užívat u dětí a dospívajících ve věku 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 stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Ukončení léčby

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

Způsob podání

K perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku léčivého přípravku uvedenou v bodě 6.1.

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

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

Přípravek Cymbalta 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 Cymbalta 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 záchvaty

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

Mydriáza

V souvislosti s duloxetinem byla zaznamenána mydriáza. Proto je nutno dbát opatrnosti, má-li být přípravek Cymbalta 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, by měl být duloxetin používán 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, by měla být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí léčba duloxetinem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Poruchy funkce ledvin

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

Serotoninový syndrom

Stejně jako u ostatních serotonergních látek se může při léčbě duloxetinem vyskytnout serotoninový syndrom, 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 neurotransmiterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Príznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, nestabilní krevní tlak, hypertermii),

nervosvalové poruchy (např. hyperreflexii, poruchy koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem).

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

Třezalka

K nežádoucím účinkům může častěji docházet při současném užití přípravku Cymbalta a přípravků z léčivých rostlin obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Sebevražda

Léčba depresivní poruchy a generalizované úzkostné poruchy: Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (sebevražedné příhody). Toto riziko přetrvává, dokud nenastane signifikantní remise. Protože zlepšení stavu nemusí nastat v několika prvních i dalších týdnech léčby, pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se toto zlepšení nedostaví. Zvýšené riziko sebevraždy v časném stadiu zotavování je všeobecnou klinickou zkušeností.

Další psychiatrické stavy, k jejichž léčbě je přípravek Cymbalta předepisován, mohou být také spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedných příhod. Tyto stavy se kromě toho mohou vyskytovat také společně s depresivní poruchou. Proto by u pacientů s dalšími psychiatrickými poruchami měla být dodržována stejná opatření jako při léčbě pacientů trpících depresivní poruchou.

U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání a u pacientů vykazujících významný stupeň suicidálních úvah před zahájením léčby je vyšší riziko suicidálních úvah nebo suicidálního chování. Tito pacienti by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení použití antidepresiv u psychiatrických onemocnění prokázala mírné zvýšení rizika suicidálního chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25ti let.

Během léčby duloxetinem nebo brzy po jejím ukončení byly zaznamenány případy suicidálních myšlenek a suicidálního jednání (viz bod 4.8).

Součástí terapie by mělo být bedlivé sledování pacientů a zejména vysoce rizikových pacientů na začátku medikamentózní léčby nebo při změnách dávkování. Pacienti (a jejich opatrovníci) by měli být upozorněni na nutnost monitorování jakéhokoli klinického zhoršení, suicidálního chování nebo myšlenek a nezvyklých změn v chování, a v případě jejich výskytu na nutnost 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 by měli pacienty vybízet, aby kdykoliv uvedli, mají-li jakékoliv rušivé myšlenky nebo pocity.

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

Cymbalta se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 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 antidepresivy, 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. 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 (ASA)), a také u pacientů náchylných ke krvácení.

Hyponatrémie

Při podávání přípravku Cymbalta byla hlášena hyponatrémie, včetně případů s nižší hladinou sodíku než 110 mmol/l. Hyponatrémie může být způsobena syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů hyponatrémie 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 hyponatrémie, 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 Cymbalta 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 Cymbalta 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 (>10 násobek 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 by měl být podáván s opatrností u pacientů léčených dalšími léčivými přípravky spojovanými s poškozením jater.

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku Cymbalta obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými vrozenými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy, nebo sacharázomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu by se duloxetin neměl 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 Cymbalta (viz bod 4.3).

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

Inhibitory CYP 1A2: 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 6-ti násobně. Proto by přípravek Cymbalta neměl být podáván 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 Cymbalta 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 Cymbalta podáván současně se serotonergními látkami jako jsou SSRI, SNRI, tricyklickými antidepresivy jako klomipramin nebo amitriptylin, IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo triptany, tramadolem, pethidinem a tryptofanem (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 Cymbalta 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, by měl 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 (za ustálených podmínek) 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 hořčíku 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

Fertilita

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

Těhotenství

O podávání duloxetinu těhotným ženám nejsou žádné adekvátní údaje. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při systémových expozičních hladinách (AUC) duloxetinu nižších než maximální klinická expozice (viz bod 5.3).

Možné riziko u člověka není známo.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, a především v pokročilém těhotenství, může zvýšit riziko perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly prováděny studie zkoumající souvislost mezi léčbou SSRI 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 Cymbalta by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky by měly 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 je 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 Cymbalta během kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Užití přípravku Cymbalta může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti by měli 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 Cymbalta byly nevolnost, 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 přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$).

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>				
		Laryngitida		
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
			Anafylaktická reakce Hypersenzitivita	
<i>Endokrinní poruchy</i>				
			Hypotyreóza	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>				
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)	Dehydratace Hyponatrémie SIADH ⁶	
<i>Psychiatrické poruchy</i>				
	Nespavost Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny	Suicidální myšlenky ^{5,7} Poruchy spánku Skřípání zubů 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 Akatie ⁷ Nervozita Poruchy pozornosti Porucha chuti Diskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Serotoninový syndrom ⁶ Křeče ¹ Psychomotorický neklid ⁵ Extrapyramidové symptomy ⁶	
<i>Poruchy oka</i>				
	Rozmazané vidění	Mydriáza Zhoršení zraku	Glaukom	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
	Šelest ¹	Vertigo Bolest ucha		
<i>Srdeční poruchy</i>				
	Palpitace	Tachykardie Supraventikulární arytmie, převážně fibrilace síní		
<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}	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	Zívání	Stažení hrdla Krvácení z nosu		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Nauzea Sucho v ústech	Zácpa Průjem Bolest břicha Zvracení Dyspepsie Flatulence	Gastrointestinální krvácení ⁷ Gastroenteritida Říhání Gastritida Dysfagie	Stomatitida Krev ve stolici Zápach z úst	
<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	Stevens-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	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
	Erektální dysfunkce Poruchy ejakulace Zpožděná ejakulace	Gynekologické krvácení Poruchy menstruace Sexuální dysfunkce Testikulární bolest	Menopauzální symptomy Galaktorea Hyperprolaktinémie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
	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 kreatin fosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	

¹ Případy křečí a případy ušního šelestu 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 agrese 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 frekvence výskytu z postmarketingového sledování hlášených nežádoucích účinků, nebylo pozorováno v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních.

⁷ Není statisticky významný rozdíl oproti placebo.

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

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 nespavosti a intenzivních snů), únava, somnolence, agitace nebo úzkost, nauzea anebo 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 nebo déletrvající. Při ukončování léčby duloxetinem se proto doporučuje snižovat dávku postupně (viz bod 4.2 a 4.4).

Ve dvanáctém týdnu akutní fáze tří klinických hodnocení 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 hodnocení, 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. Znamky a příznaky předávkování (při podávání duloxetinu samotného nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky) zahrnovaly somnolenci, kóma, serotoninový syndrom, křeče, zvracení a tachykardii.

Specifické antidotum duloxetinu není známo, ale jestliže dojde k serotoninovému syndromu, měla by 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, hemoperfúze a výměnná perfúze mohly být přínosné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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

Léčba depresivní poruchy: Přípravek Cymbalta byl studován v klinickém programu, kterého se zúčastnilo 3 158 pacientů (1 285 pacientů roku expozice) splňujících kritéria DSM-IV pro depresi. Účinnost přípravku Cymbalta 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 Cymbalta 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 Cymbalta prokázal statistickou převahu 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). Míra odpovědi na léčbu a remise byly také statisticky významně vyšší v případě přípravku Cymbalta 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 Cymbalta 60 mg užívaným jednou denně randomizováni buď do skupiny užívající přípravek Cymbalta 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s placebem na dobu dalších 6 měsíců. Cymbalta 60 mg jednou denně prokázala 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 6-ti měsíčního, 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 Cymbalta 60 mg jednou denně u starších pacientů s depresí (≥ 65 let), ukázala statisticky významný rozdíl v redukci skóre škály HAM-D17 u pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s placebem. Snášenlivost přípravku Cymbalta 60 mg jednou denně byla u starších pacientů obdobná snášenlivosti pozorované u mladších dospělých. Nicméně data týkající se podání maximální dávky 120 mg starším pacientům jsou omezená, a proto je při léčbě této populace nutná zvýšená opatrnost.

Léčba generalizované úzkostné poruchy: Přípravek Cymbalta prokázal statisticky významnou převahu 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 Cymbalta prokázal statisticky významnou převahu 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 Cymbalta ve srovnání s placebem. Pokud jde o zlepšení celkového skóre na škále HAM-A, přípravek Cymbalta prokázal srovnatelné výsledky účinnosti s venlafaxinem.

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

Účinnost 30-120 mg (flexibilní dávkování) přípravku Cymbalta jednou denně u starších pacientů (>65 let)

s generalizovanou úzkostnou poruchou byla hodnocena ve studii, která prokázala statisticky významné zlepšení celkového skóre HAM-A pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Účinnost a bezpečnost 30-120 mg přípravku Cymbalta 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 denně) jsou omezené a z tohoto důvodu je u starší populace při užívání této dávky doporučována opatrnost.

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti: Účinek přípravku Cymbalta 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 24-hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11ti bodové Likertově stupnici.

Ve srovnání s placebem v obou studiích přípravek Cymbalta 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 ospalost. U pacientů, u kterých se ospalost nevyskytla, byla klinická odpověď pozorována u 47% pacientů léčených duloxetinem a 27% pacientů, kteří obdrželi placebo. Podíl klinické odpovědi u pacientů s ospalostí 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 Cymbalta 60 mg jednou denně, udrženo po následujících 6 měsících, měřeno položkou průměrná 24- hodinová bolest na škále Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrická populace

Duloxetin nebyl studován u pacientů mladších než 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 kontrolní větve 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 příhody bylo vyšší u pacientů užívajících duloxetin ve srovnání s těmi užívajícími fluoxetin, většinou z důvodů nauzey. V průběhu 10-ti týdenní akutní léčby bylo hlášeno suicidální chování (duloxetin 0/333 [0%], fluoxetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Během celého 36-ti týdenního 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 významné 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).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cymbalta 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-hydroxy duloxetinu 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/hod do 46 l/hod (v průměru 36 l/hod). Po perorálním podání je zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 33 do 261 l/hod (v průměru 101 l/hod).

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 magnituda těchto změn není dostatečná na to, aby opravňovala úpravu dávkování. Všeobecně se při léčbě starší populace doporučuje zvýšená opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Zhoršená funkce ledvin: pacienti s ledvinovým onemocněním v konečné fázi (ESRD), 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.

Zhoršená 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 konečný 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 µg/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 120mg 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 váhu, 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 nedospělými krysami zjistily přechodný neurobehaviorální účinek a významně sníženou tělesnou hmotnost a spotřebu jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u nedospělých krys podobný profilu u dospělých krys. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelóza

Acetátosukcinát hypromelózy

Sacharóza

Zrněný cukr

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Triethyl-citrát

Tobolka:

30 mg:

želatina

natrium-lauryl-sulfát

oxid titaničitý (E171)

indigokarmín (E132)

zelený inkoust

Zelený inkoust obsahuje:

černý oxid železitý-syntetický (E172)

žlutý oxid železitý – syntetický (E172)

propylenglykol

šelak

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 velikost balení

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

Přípravek Cymbalta 30 mg je balen po 7, 28 a 98 tobolekách.

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 BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/296/001

EU/1/04/296/006

EU/1/04/296/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. prosince 2004

Datum prodloužení registrace: 24. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cymbalta 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje duloxetinum 60 mg (jako hydrochloridu).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 17, 2 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

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 Cymbalta je indikován k léčbě dospělých.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba depresivní poruchy:

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 antidepresivní 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 zvážena další dlouhodobá léčba v dávce od 60 do 120 mg/den.

Léčba generalizované úzkostné poruchy

Doporučená zahajovací dávka u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou je 30 mg jednou denně, nezávisle na jídle. U pacientů bez dostatečné odpovědi by měla 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 zváženo

zvýšení dávky až na 90 nebo 120 mg. Zvyšování dávky by mělo být založeno na klinické odpovědi a snášenlivosti.

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

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti

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 zvýšení dávky.

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

Přínos léčby by měl 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 Cymbalta v dávce 120 mg denně při léčbě depresivní poruchy nebo generalizované úzkostné poruchy, kde jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 4.4 a 5.2).

Dávkování při zhoršené funkci jater

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

Dávkování při snížené funkci ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu je 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Přípravek Cymbalta nesmí užívat pacienti s těžkým postižením ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Duloxetin se nemá užívat u dětí a dospívajících ve věku 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 stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Ukončení léčby

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

Způsob podání

K perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku léčivého přípravku uvedenou v bodě 6.1.

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

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

Přípravek Cymbalta 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 Cymbalta 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 záchvaty

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

Mydriáza

V souvislosti s duloxetinem byla zaznamenána mydriáza. Proto je nutno dbát opatrnosti, má-li být přípravek Cymbalta 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, by měl být duloxetin používán 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, by měla být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí léčba duloxetinem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Poruchy funkce ledvin

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

Serotoninový syndrom

Stejně jako u ostatních serotonergních látek se může při léčbě duloxetinem vyskytnout serotoninový syndrom, 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 neurotransmiterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Príznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, nestabilní krevní tlak, hypertermii),

nervosvalové poruchy (např. hyperreflexii, poruchy koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem).

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

Třezalka

K nežádoucím účinkům může častěji docházet při současném užití přípravku Cymbalta a přípravků z léčivých rostlin obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Sebevražda

Léčba depresivní poruchy a generalizované úzkostné poruchy: Deprese je spojena se zvýšeným rizikem suicidálních myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (sebevražedné příhody). Toto riziko přetrvává, dokud nenastane signifikantní remise. Protože zlepšení stavu nemusí nastat v několika prvních i dalších týdnech léčby, pacienti by měli být pečlivě monitorováni, dokud se toto zlepšení nedostaví. Zvýšené riziko sebevraždy v časném stadiu zotavování je všeobecnou klinickou zkušeností.

Další psychiatrické stavy, k jejichž léčbě je přípravek Cymbalta předepisován, mohou být také spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedných příhod. Tyto stavy se kromě toho mohou vyskytovat také společně s depresivní poruchou. Proto by u pacientů s dalšími psychiatrickými poruchami měla být dodržována stejná opatření jako při léčbě pacientů trpících depresivní poruchou.

U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání a u pacientů vykazujících významný stupeň suicidálních úvah před zahájením léčby je vyšší riziko suicidálních úvah nebo suicidálního chování. Tito pacienti by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení použití antidepresiv u psychiatrických onemocnění prokázala mírné zvýšení rizika suicidálního chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25ti let.

Během léčby duloxetinem nebo brzy po jejím ukončení byly zaznamenány případy suicidálních myšlenek a suicidálního jednání (viz bod 4.8).

Součástí terapie by mělo být bedlivé sledování pacientů a zejména vysoce rizikových pacientů na začátku medikamentózní léčby nebo při změnách dávkování. Pacienti (a jejich opatrovníci) by měli být upozorněni na nutnost monitorování jakéhokoli klinického zhoršení, suicidálního chování nebo myšlenek a nezvyklých změn v chování, a v případě jejich výskytu na nutnost 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 by měli pacienty vybízet, aby kdykoliv uvedli, mají-li jakékoliv rušivé myšlenky nebo pocity.

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

Cymbalta se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 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 antidepresivy, 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. 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 (ASA)), a také u pacientů náchylných ke krvácení.

Hyponatrémie

Při podávání přípravku Cymbalta byla hlášena hyponatrémie, včetně případů s nižší hladinou sodíku než 110 mmol/l. Hyponatrémie může být způsobena syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů hyponatrémie 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 hyponatrémie, 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 Cymbalta 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 Cymbalta v dávce 120 mg u starších pacientů s depresivní poruchou a generalizovanou úzkostnou poruchou jsou k dispozici 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 (>10 násobek 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 by měl být podáván s opatrností u pacientů léčených dalšími léčivými přípravky spojovanými s poškozením jater.

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku Cymbalta obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými vrozenými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy, nebo sacharázomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu by se duloxetin neměl 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 Cymbalta (viz bod 4.3).

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

Inhibitory CYP 1A2: 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 6-ti násobně. Proto by přípravek Cymbalta neměl být podáván 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 Cymbalta 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 Cymbalta podáván současně se serotonergními látkami jako jsou SSRI, SNRI, tricyklickými antidepresivy jako klomipramin nebo amitriptylin, IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo triptany, tramadolem, pethidinem a tryptofanem (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 Cymbalta 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, by měl 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 (za ustálených podmínek) 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 hořčíku 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

Fertilita

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

Těhotenství

O podávání duloxetinu těhotným ženám nejsou žádné adekvátní údaje. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při systémových expozičních hladinách (AUC) duloxetinu nižších než maximální klinická expozice (viz bod 5.3).

Možné riziko u člověka není známo.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, a především v pokročilém těhotenství, může zvýšit riziko 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 Cymbalta by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky by měly 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 je 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 Cymbalta během kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Užití přípravku Cymbalta může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti by měli 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 Cymbalta byly nevolnost, 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 přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Ohodnocení četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$).

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>				
		Laryngitida		
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
			Anafylaktická reakce Hypersenzitivita	
<i>Endokrinní poruchy</i>				
			Hypotyreóza	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>				
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)	Dehydratace Hyponatrémie SIADH ⁶	
<i>Psychiatrické poruchy</i>				
	Nespavost 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 Akatie ⁷ Nervozita Poruchy pozornosti Porucha chuti Diskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Serotoninový syndrom ⁶ Křeče ¹ Psychomotorický neklid ⁵ Extrapyramidové symptomy ⁶	
<i>Poruchy oka</i>				
	Rozmazané vidění	Mydriáza Zhoršení zraku	Glaukom	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
	Šelest ¹	Vertigo Bolest ucha		
<i>Srdeční poruchy</i>				
	Palpitace	Tachykardie Supraventikulární arytmie, převážně fibrilace síní		
<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}	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	Zívání	Stažení hrdla		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
		Krvácení z nosu		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Nauzea Sucho v ústech	Zácpa Průjem Bolest břicha Zvracení Dyspepsie Flatulence	Gastrointestinální krvácení ⁷ Gastroenteritida Říhání Gastritida Dysfagie	Stomatitida Krev ve stolici Zápach z úst	
<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 tkáň</i>				
	Zvýšené pocení Vyrážka	Noční pocení Kopřivka Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin	Stevens-Johnsonův syndrom ⁶ Angioneurotický edém ⁶	Kožní vaskulitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</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
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
	Erekttilní dysfunkce Poruchy ejakulace Zpožděná ejakulace	Gynekologické krvácení Poruchy menstruace Sexuální dysfunkce Testikulární bolest	Menopauzální symptomy Galaktorea Hyperprolaktinémie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
	Pády ³ 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 kreatinu fosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	

¹ Případy křečí a případy ušního šelestu 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 agrese 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 frekvence výskytu z postmarketingového sledování hlášených nežádoucích účinků, nebylo pozorováno v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních.

⁷ Není statisticky významný rozdíl oproti placebu.

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

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 nespavosti a intenzivních snů), únava, somnolence, agitace nebo úzkost, nauzea anebo 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 nebo déletrvající. Při ukončování léčby duloxetinem se proto doporučuje snižovat dávku postupně (viz bod 4.2 a 4.4).

Ve dvanáctém týdnu akutní fáze tří klinických hodnocení 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 hodnocení, 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, křeče, zvracení a tachykardii.

Specifické antidotum duloxetinu není známo, ale jestliže dojde k serotoninovému syndromu, měla by 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, hemoperfúze a výměnná perfúze mohly být přínosné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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

Léčba depresivní poruchy: Přípravek Cymbalta byl studován v klinickém programu, kterého se zúčastnilo 3 158 pacientů (1285 pacientů expozice) splňujících kritéria DSM-IV pro depresi. Účinnost přípravku Cymbalta 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 Cymbalta 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 Cymbalta prokázal statistickou převahu 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). Míra odpovědi na léčbu a remise byly také statisticky významně vyšší v případě přípravku Cymbalta 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 Cymbalta 60 mg užívaným jednou denně randomizováni buď do skupiny užívající přípravek Cymbalta 60 mg jednou denně, nebo do skupiny s placebem na dobu dalších 6 měsíců. Cymbalta 60 mg jednou denně prokázala 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 6-ti měsíčního, 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 Cymbalta 60 mg jednou denně u starších pacientů s depresí (≥ 65 let), ukázala statisticky významný rozdíl v redukci skóre škály HAM-D17 u pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s placebem. Snášitelnost přípravku Cymbalta 60 mg jednou denně byla u starších pacientů obdobná snášitelnosti pozorované u mladších dospělých. Nicméně data týkající se podání maximální dávky 120 mg starším pacientům jsou omezená, a proto je při léčbě této populace nutná zvýšená opatrnost.

Léčba generalizované úzkostné poruchy: Přípravek Cymbalta prokázal statisticky významnou převahu 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 Cymbalta prokázal statisticky významnou převahu 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 Cymbalta ve srovnání s placebem. Pokud jde o zlepšení celkového skóre na škále HAM-A, přípravek Cymbalta prokázal srovnatelné výsledky účinnosti s venlafaxinem.

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

Účinnost 30-120 mg (flexibilní dávkování) přípravku Cymbalta jednou denně u starších pacientů (>65 let) s generalizovanou úzkostnou poruchou byla hodnocena ve studii, která prokázala statisticky významné zlepšení celkového skóre HAM-A pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Účinnost a bezpečnost 30-120 mg přípravku Cymbalta 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 denně) jsou omezené a z tohoto důvodu je u starší populace při užívání této dávky doporučována opatrnost.

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti: Účinek přípravku Cymbalta v léčbě diabetické neuropatické bolesti byl stanoven ve dvou randomizovaných, dvojité 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 24-hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11ti bodové Likertově stupnici.

Ve srovnání s placebem v obou studiích přípravek Cymbalta 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 ospalost. U pacientů, u kterých se ospalost nevyskytla, byla klinická odpověď pozorována u 47% pacientů léčených duloxetinem a 27% pacientů, kteří obdrželi placebo. Podíl klinické odpovědi u pacientů s ospalostí 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 odpovíděli na 8týdenní akutní léčbu přípravkem Cymbalta 60 mg jednou denně, udrženo po následujících 6 měsících, měřeno položkou průměrná 24- hodinová bolest na škále Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrická populace

Duloxetin nebyl studován u pacientů mladších než 7 let.

Byly provedeny dvě randomizované dvojité 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 kontrolní větve 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). Přerušení léčby pro nežádoucí příhody bylo vyšší u pacientů užívajících duloxetin ve srovnání s těmi užívajícími fluoxetin, většinou z důvodů nauzey. V průběhu 10-ti týdenní akutní léčby bylo hlášeno suicidální chování (duloxetin 0/333 [0%], fluoxetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Během celého 36-ti týdenního 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, projevilo suicidální chování při užívání duloxetinu.

Byla provedena randomizovaná, dvojité 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 významné 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).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cymbalta 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 metabolizátoru 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-hydroxy duloxetinu 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/hod do 46 l/hod (v průměru 36 l/hod). Po perorálním podání je zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 33 do 261 l/hod (v průměru 101 l/hod).

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 magnituda těchto změn není dostatečná na to, aby opravňovala úpravu dávkování. Všeobecně se při léčbě starší populace doporučuje zvýšená opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Zhoršená funkce ledvin: pacienti s ledvinovým onemocněním v konečné fázi (ESRD), 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.

Zhoršená 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 konečný 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 µg/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 120mg 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 váhu, 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 nedospělými krysami zjistily přechodný neurobehaviorální účinek a významně sníženou tělesnou hmotnost a spotřebu jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u nedospělých krys podobný profilu u dospělých krys. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Hypromelóza

Acetátosukcinát hypromelózy

Sacharóza

Zrněný cukr

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Triethyl-citrát

Tobolka:

60 mg:

želatina

sodium-lauryl-sulfát

oxid titaničitý (E171)

indigokarmín (E132)

žlutý oxid železitý-syntetický (E172)

bílý inkoust

Bílý inkoust obsahuje:

oxid titaničitý (E171)

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 velikost balení

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

Přípravek Cymbalta 60 mg je balen po 28, 56, 84, 98, 100 (každé balení obsahuje 5 papírových skládaček po 20 tobolek) a 500 tobolek (každé balení obsahuje 25 papírových skládaček po 20 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 BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nizozemsko.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/04/296/002

EU/1/04/296/003

EU/1/04/296/004

EU/1/04/296/005

EU/1/04/296/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. prosince 2004

Datum prodloužení registrace: 24. června 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <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**

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném 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 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).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**SKLÁDAČKA 30 MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cymbalta 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje duloxetine 30 mg (ve formě duloxetini hydrochloridum)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu, aj.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

28 enterosolventních tvrdých tobolek
7 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 DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Nizozemsko.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/296/001 (28 enterosolventních tvrdých tobolek)

EU/1/04/296/006 (7 enterosolventních tvrdých tobolek)

EU/1/04/296/009 (98 enterosolventních tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cymbalta 30 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**30 mg enterosolventní tvrdé tobolky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cymbalta 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**SKLÁDAČKA 60 MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cymbalta 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky.
Duloxetine

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje duloxetine 60 mg (ve formě duloxetini hydrochloridum)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu, aj.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28 enterosolventních tvrdých tobolek
84 enterosolventních tvrdých tobolek
98 enterosolventních tvrdých tobolek
56 enterosolventních tvrdých tobolek
500 enterosolventních tvrdých tobolek (25 papírových skládaček po 20 tobolekách)
100 enterosolventních tvrdých tobolek (5 papírových skládaček po 20 tobolekách)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACE NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Nizozemsko.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/296/002 (28 enterosolventních tvrdých tobolek tobolek)
EU/1/04/296/003 (84 enterosolventních tvrdých tobolek tobolek)
EU/1/04/296/004 (98 enterosolventních tvrdých tobolek tobolek)
EU/1/04/296/005 (56 enterosolventních tvrdých tobolek tobolek)
EU/1/04/296/007 (500 enterosolventních tvrdých tobolek tobolek) (25 papírových skládaček po 20 tobolekách)
EU/1/04/296/008 (100 enterosolventních tvrdých tobolek tobolek) (5 papírových skládaček po 20 tobolekách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Cymbalta 60 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cymbalta 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Duloxetine

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cymbalta 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky Cymbalta 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky Duloxetine (ve formě duloxetini hydrochloridum)

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

1. Co je přípravek Cymbalta a k čemu se používá

Přípravek Cymbalta obsahuje účinnou látku duloxetin. Přípravek Cymbalta zvyšuje hladiny serotoninu a noradrenalinu v nervovém systému.

Přípravek Cymbalta 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 Cymbalta 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. Váš lékař Vám může dále podávat přípravek Cymbalta, 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 budete cítit lépe. Nezačnete-li se po 2 měsících cítit lépe, informujte o tom svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cymbalta užívat

NEUŽÍVEJTE přípravek Cymbalta jestliže:

- jste alergický(á) na duloxetin nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- trpíte onemocněním jater
- trpíte závažným onemocněním ledvin
- užíváte nebo jste během posledních 14 dní užíval(a) jiné léky známé jako inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz 'Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky')
- užíváte fluvoxamin, který se obvykle používá 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 Cymbalta'). Informujte svého lékaře, pokud trpíte vysokým krevním tlakem nebo onemocněním srdce. Váš lékař rozhodne, jestli můžete užívat přípravek Cymbalta.

Upozornění a opatření

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

- užíváte nyní jiné přípravky k léčbě deprese (viz bod: 'Další léčivé přípravky a přípravek Cymbalta')
- užíváte přípravky z léčivých rostlin obsahujících třezalku (*Hypericum perforatum*)
- trpíte onemocněním ledvin
- měl(a) jste záchvaty
- trpěl(a) jste mánií
- trpíte bipolární poruchou
- máte potíže se zrakem jako například určitý druh glaukomu (zelený zákal - zvýšený nitrooční tlak)
- trpíte či jste v minulosti trpěl(a) poruchami krvácivosti (sklon ke snadnému vzniku modřin)
- je u Vás riziko snížení hladiny sodíku (například pokud užíváte léky na odvodnění – diuretika, obzvláště ve starším věku)
- užíváte současně jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit poškození jater
- užíváte jiné přípravky obsahující duloxetin (viz 'Další léčivé přípravky a přípravek Cymbalta')

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

Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese nebo úzkostné poruchy

Jestliže trpíte depresí nebo úzkostnou poruchou, můžete občas pomýšlet na ublížení si nebo na sebevraždu. Tyto myšlenky mohou zesílit, pokud začínáte antidepresiva užívat poprvé, protože k nástupu účinku těchto přípravků dochází se zpožděním, obvykle po asi dvou týdnech, ale někdy i po delší době. Tyto myšlenky můžete mít častěji, pokud:

- jste již dříve uvažoval(a) o sebevraždě nebo o sebepoškození
- jste dosáhl(a) dospělosti v nedávné době. Informace z klinických studií ukázaly zvýšené riziko sebevražedného chování u dospělých mladších 25 let s psychickými poruchami, kteří byli léčeni antidepresivy

Jestliže se u Vás kdykoliv objeví myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Může být pro Vás užitečné svěřit se svou depresí nebo úzkostí Vašemu příbuznému nebo blízkému příteli a požádat je, aby si přečetli tuto příbalovou informaci. Můžete je požádat, aby Vám řekli, pokud se budou domnívat, že se Vaše deprese nebo úzkost zhoršuje, nebo pokud budou znepokojeni změnami ve Vašem chování.

Děti a dospívající mladší 18 let

Přípravek Cymbalta není běžně používán u dětí a dospívajících mladších 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 sebevražedné pokusy, myšlenky na sebevraždu a nepřátelské chování (převážně agrese, odpor a zlost). Navzdory tomu se lékař může rozhodnout, jestliže to je v nejlepším zájmu pacienta, předepsat přípravek Cymbalta i pacientovi mladšímu 18 let. Pokud lékař předepsal přípravek Cymbalta pacientovi mladšímu 18 let a vy chcete tuto skutečnost diskutovat, obraťte se na svého lékaře. Svého lékaře také informujte o objevení či zhoršení jakéhokoliv zde popsaného příznaku u pacienta užívajícího přípravek Cymbalta mladšího 18 let. U této věkové skupiny také ještě nebyl hodnocen vliv dlouhodobého podávání přípravku Cymbalta na růst, dospívání a vývoj poznávacích funkcí a chování.

Další léčivé přípravky a přípravek Cymbalta

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 součást přípravku Cymbalta, duloxetin, je obsažen také v jiných přípravcích pro léčbu odlišných potíží:

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

Měl(a) byste se vyvarovat současného užívání více než jednoho z těchto přípravků. Zkontrolujte se svým lékařem, zda neužíváte další lék obsahující duloxetin.

Váš lékař by měl rozhodnout, můžete-li přípravek Cymbalta užívat v kombinaci s jinými léky.

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

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

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): Přípravek Cymbalta byste neměl(a) užívat, pokud současně užíváte (nebo jste v průběhu posledních 14 dní užíval(a) jiný antidepressivní lék nazývaný inhibitor monoaminoxidázy (IMAO). Příklady IMAO zahrnují moklobemid (antidepressivum) a linezolid (antibiotikum). Užívání IMAO může v kombinaci s užíváním mnoha léků vydávaných na předpis, včetně přípravku Cymbalta, vyvolat závažné, až život ohrožující nežádoucí účinky. Pokud jste přestal(a) užívat některý IMAO, musíte počkat alespoň 14 dní, než budete moci začít užívat přípravek Cymbalta. Rovněž je třeba vyčkat nejméně 5 dní poté, co jste přestal(a) užívat přípravek Cymbalta, než začnete užívat některý IMAO.

Přípravky způsobující ospalost: patří sem přípravky předepsané Vaším lékařem včetně benzodiazepinů, silných léků proti bolesti, antipsychotik, fenobarbitalu a antihistaminik.

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

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

Přípravek Cymbalta s jídlem, pitím a alkoholem

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

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 Cymbalta otěhotníte nebo těhotenství plánujete. Přípravek Cymbalta byste měla užívat pouze tehdy, až s lékařem prodiskutujete možný přínos a všechna potenciální rizika pro nenarozené dítě.

Ubezpečte se, že Váš lékař a/nebo porodní asistentka vědí, že užíváte přípravek Cymbalta. Užívání podobných léků (SSRI) v těhotenství může zvýšit riziko závažného stavu kojenců, 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 se to přihodí Vašemu dítěti, měl(a) byste okamžitě kontaktovat svou porodní asistentku a/nebo lékaře.

Užíváte-li přípravek Cymbalta 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 narození. 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.

- Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Užívání přípravku Cymbalta v průběhu kojení se nedoporučuje. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Cymbalta Vám může způsobit ospalost nebo závratě. Dokud si neověříte, jak na Vás Cymbalta působí, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Cymbalta obsahuje sacharózu

Přípravek Cymbalta obsahuje sacharózu. Jestliže víte, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se na svého lékaře, než začnete přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Cymbalta 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 Cymbalta je určen k podání ústy. Tobolku polkněte celou a zapijte ji vodou.

Pro léčbu deprese a diabetické neuropatické bolesti

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

Pro léčbu generalizované úzkostné poruchy

Obvyklá zahajovací dávka přípravku Cymbalta 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 Cymbalta upravena až na 120 mg denně.

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

Informujte se u svého lékaře na dobu, po kterou budete přípravek Cymbalta užívat. Bez konzultace s lékařem léčbu přípravkem Cymbalta 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 Cymbalta, 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 Cymbalta

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. Nezdvojujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku. Neužívejte větší dávku přípravku Cymbalta za jeden den, než jaká Vám je předepsána.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Cymbalta

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

Někteří pacienti užívající přípravek Cymbalta 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, pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení, třes, bolest hlavy, bolest svalů, pocit podráždění, průjem, nadměrné pocení nebo pocit točení hlavy.

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 mírné 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
- pocit nevolnosti (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, pocit necitlivosti, včetně necitlivosti, brnění nebo mravenčení na kůži
- rozmazané vidění
- šelest v uchu (vnímání zvuku v uchu bez vnějšího podnětu)
- pocit bušení srdce
- zvýšený krevní tlak, návaly horka
- častější zívání
- zácpa, průjem, bolest žaludku, nevolnost (zvracení), pálení žáhy nebo špatné trávení, plynatost, zvýšené pocení, vyrážka (svědivá)
- bolest svalů, svalová křeč
- bolesti při močení, časté močení
- problémy s dosažením erekce, změny ejakulace
- pády (obzvlášť u starších osob), únava
- úbytek hmotnosti

U dětí a dospívajících mladších 18-ti let s depresí léčených tímto přípravkem došlo na začátku jeho prvního užívání k určitému snížení hmotnosti. K návratu 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 zubů nebo svírání zubů, pocit dezorientace, nedostatek motivace
- náhlé mimovolné 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 mimovolné pohyby svalů, syndrom neklidných nohou, špatná kvalita spánku
- rozšířené oční zorničky, problémy se zrakem
- pocit závratí nebo točení hlavy (vertigo), bolest ucha
- rychlý a/nebo nepravidelný tep

- mdloby, závratě, pocit závratě nebo mdloby při rychlém postavení se, pocit studených prstů na ruce 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, vyrážka, studený pot, citlivost na 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 vaginální 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, žízeň, svalový třes, pocit horka, nezvyklý způsob chůze
- zvýšení hmotnosti
- přípravek Cymbalta může způsobit účinky, kterých si nemusíte všimnout, jako je zvýšení hodnot jaterních enzymů, hladiny draslíku v krvi, hodnot enzymu nazývaného kreatinin-fosfokináza, 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 hmotnosti
- dehydratace (ztráta a nedostatek vody v organismu), snížená hladina sodíku v krvi (převážně u starších pacientů; příznaky mohou zahrnovat závratě, slabost, zmatenost, ospalost nebo velkou únavu nebo pocit nevolnosti, závažnějšími příznaky jsou mdloba, záchvaty křečí nebo pády), syndrom nedostatečné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
- sebevražedné chování, mánie (nadměrná aktivita, překotné myšlení a snížená potřeba spánku), agrese 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)
- záněty v ústech, jasně červená krev ve stolici, zápach z úst
- selhávání jater, žluté zbarvení kůže nebo očního bělma (žloutenka),
- „Stevens-Johnsonův syndrom“ (tvorba cihlově červených skvrn s puchýřky 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

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

- zánět kožních krevních cév (kožní vaskulitida)

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 Cymbalta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte v původním obalu tak, aby byl 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 Cymbalta obsahuje

Léčivou látkou je duloxetinum.

Jedna tobolka obsahuje duloxetinum 30 nebo 60 mg (ve formě hydrochloridu).

Další složky:

Obsah tobolek: hypromelóza, acetátosukcinát hypromelózy, sacharóza, zrněný cukr, mastek, oxid titaničitý (E171), triethyl-citrát (*Pro další informace týkající se sacharózy viz závěr bodu 2*).

Tělo tobolek: želatina, natrium-lauryl-sulfát, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), žlutý oxid železitý (E172) (pouze 60 mg), zelený inkoust (30 mg) nebo bílý inkoust (60 mg).

Zelený inkoust: syntetický černý oxid železitý (E172), syntetický žlutý oxid železitý (E172), propylenglykol, šelak.

Bílý inkoust: oxid titaničitý (E171), propylenglykol, šelak, povidon.

Jak přípravek Cymbalta vypadá a co obsahuje toto balení

Cymbalta je enterosolventní tvrdá tobolka (tvrdá tobolka rozpustná ve střevě k vnitřnímu užití). Každá tobolka Cymbalta obsahuje granulky léčivé látky s potahem na ochranu proti žaludeční kyselině.

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

30 mg tobolek jsou modro-bílé s potiskem '30 mg' a kódem '9543'.

60 mg tobolek jsou modro-zelené s potiskem '60 mg' a kódem '9542'

Přípravek Cymbalta 30 mg je dodáván v baleních po 7, 28 a 98 tobolekách.

Přípravek Cymbalta 60 mg je dodáván v baleních po 28, 56, 84, 98, 100 a 500 tobolekách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Držitel rozhodnutí o registraci: Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, 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 Holdings Limited atstovybė

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Spaly Bioquímica, S.A.
Tel: + 34-91 623 17 32

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 67364000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {datum}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY PODMÍNEK ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vědecké závěry

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

Signál o kožní vaskulitidě byl identifikován Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) v listopadu 2013 v průběhu běžných činností v rámci detekce signálů. Čtyři případy byly považovány za přesvědčivě související se signálem a 15 dalších bylo špatně zdokumentováno, chyběly u nich biopsie nebo měly alternativní příčiny. V průběhu posuzování tohoto PSURu, byl proveden průzkum v Eudravigilance, který poskytl 30 případů, včetně případů předtím identifikovaných držitelem registračního rozhodnutí. Informace o příčinné souvislosti jsou omezené, ale ve světle těchto dříve jmenovaných případů nemůže být vliv léčby duloxetinem vyloučen. Z pěti vybraných případů tři obsahují konkomitantní léčbu spojenou s vývojem vaskulitidy, u všech tří je ale čas nástupu od prvního užití léčby duloxetinem velmi krátký v rozmezí 1 dne až 3 týdnů, což naznačuje časový vztah mezi lékem a příhodou. U všech těchto případů byla vaskulitida prokázána histologicky a nebyly s nimi spojeny další rizikové faktory, které by mohly přispět k rozvoji příhody. Navíc vaskulitida byla hlášena u jiných selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a je součástí informací o přípravcích s fluoxetinem.

Z těchto důvodů se PRAC usnesl, že na základě dostupných údajů z klinických studií má být termín „kožní vaskulitida“ zahrnut do bodu 4.8 Poruchy kůže a podkožní tkáň SPC s četností výskytu „velmi vzácně“. Z pohledu těchto dostupných dat považuje PRAC změny informací o přípravku, týkajících se kožní vaskulitidy, za opodstatněné.

PRAC se dále usnesl na vynechání odstavce z tabulkového přehledu nežádoucích příhod v bodu 4.8, který odkazuje na počet pacientů zahrnutých do placebem kontrolovaných klinických studií s depresí, generalizovanou úzkostnou poruchou a diabetickou neuropatickou bolestí, jelikož tato informace není povinná.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry učiněnými PRAC.

Držitel registračního rozhodnutí využil navíc této příležitosti k provedení malých textových změn v informacích o přípravku k uvedení do souladu se současnou šablonou QRD, se kterými výbor CHMP souhlasil.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se duloxetinu zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku duloxetin je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.