

udvises forsigtighed, når duloxetin bruges sammen med medicin, der kan forringe dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos patienter som oplever et vedvarende forhøjet blodtryk under behandling med duloxetin, bør enten reduktion af eller gradvis ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8). Hos patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling med duloxetin ikke sættes i gang (se pkt. 4.3.).

Nedsat nyrefunktion

Forhøjede plasmakoncentrationer af duloxetin forekommer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i hæmodialyse (kreatininclearance < 30 ml/min.). For patienter med svært nedsat nyrefunktion se pkt. 4.3. For information om patienter med let til moderat nyreinsufficiens se pkt. 4.2.

Serotoninsyndrom:

Som ved andre serotonerge lægemidler kan den potentielt livstruende tilstand serotoninsyndrom forekomme ved behandling med duloxetin, især i kombination med andre serotonerge lægemidler (inklusive SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva og triptaner), med lægemidler, som hæmmer metabolismen af serotonin som f.eks. MAOI'er, eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister, som kan påvirke de serotonerge transmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotoninsyndrom omfatter bl.a. ændringer i mentaltilstanden (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabil blodtryk, hypertermi), neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperreflexia, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis samtidig behandling med duloxetin og andre serotonerge lægemidler, som kan påvirke det serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystem, er klinisk påkrævet, anbefales det nøje at følge patienten, særligt i starten af behandlingen og ved øgning af dosis.

Perikon

Bivirkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig brug af ARICLAIM og naturlægemidler samt kosttilskud indeholdende perikon (*hypericum perforatum*).

Depression, selvmordsforestillinger og -adfærd

Selvom ARICLAIM ikke er indiceret til behandling af depression, findes det aktive stof (duloxetin) også som et antidepressivt lægemiddel. Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, at forvolde skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede handlinger). Risikoen forbliver indtil, at der er signifikant remission. Da der muligvis ikke sker nogen forbedring i tilstanden i de første få uger eller mere af behandlingen, skal patienterne overvåges nøje, indtil der er sket en forbedring. Det er generel klinisk erfaring med alle antidepressive behandlinger, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af behandlingen. Patienter, der tidligere har udført selvmordsrelaterede handlinger, eller patienter, der før behandlingsstart har udvist en signifikant grad af selvmordsforestillinger, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsadfærd og bør følges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier af antidepressive lægemidler til behandling af psykiske lidelser, viste en lille forøget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Der er blevet rapporteret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8). Læger bør opfordre patienterne til at rapportere alle bekymrende tanker, følelser eller depressive symptomer, de måtte have på et hvilket som helst tidspunkt. Hvis patienten, under ARICLAIM-behandling, udvikler agitation eller depressive symptomer, bør en specialist konsulteres, eftersom depression er en alvorlig medicinsk tilstand. Hvis det vurderes, at der skal iværksættes en farmakologisk antidepressiv behandling, bør ARICLAIM gradvist seponeres (se pkt. 4.2)

Brug hos børn og unge under 18 år

ARICLAIM bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske studier blev selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende

aggression, modsættende adfærd og vrede) hyppigere observeret hos børn og unge behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebobehandlede. Hvis der alligevel tages en beslutning om at behandle på baggrund af kliniske behov, skal patienten nøje overvåges for opdukken af selvmordssymptomer. Derudover mangler der data for langtidssikkerheden hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv udvikling og adfærdsudvikling.

Blødning

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptags-hæmmere – (SSRI-præparater) og serotonin/noradrenalin-genoptags-hæmmere (SNRI-præparater), herunder duloxetin. Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter i behandling med antikoagulantia og/eller lægemidler (f.eks. NSAID eller acetylsalisylsyre), som påvirker trombocytfunktionen, og hos patienter med kendt blødningstendens.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi, herunder tilfælde med serum-natriumværdier under 110 mmol/l, er blevet rapporteret efter indgivelse af ARICLAIM. Hyponatriæmi kan skyldes et syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH). Hovedparten af hyponatriæmi-tilfældene blev observeret hos ældre, især med nylige tilfælde af forstyrrelser i væskebalancen eller med tilstande, som disponerer for dette. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget risiko for hyponatriæmi, såsom ældre, cirrotiske eller dehydrerede patienter samt patienter i behandling med diuretika.

Seponering

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der observeret utilsigtede hændelser ved pludselig afbrydelse af behandlingen hos ca. 45 % og 23 % af patienterne behandlet med hhv. ARICLAIM og placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer set for SSRI og SNRI kan afhænge af flere faktorer blandt andet behandlingsvarigheden, dosis og hvor hurtigt dosis reduceres. De mest almindelige bivirkninger er anført under punkt 4.8. Disse symptomer er generelt lette til moderate, for nogle patienter kan de dog være svære i intensitet. Symptomerne vil sædvanligvis opstå inden for de første fem dage efter behandlingsophør. Der har dog været sjældne rapporter af tilfælde med disse symptomer hos patienter, der af vanvare har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og forsvinder sædvanligvis inden for 2 uger, selvom de i nogle tilfælde kan vare ved i længere tid (2-3 måneder eller flere). Ved afbrydelse af behandling anbefales det derfor, at duloxetin gradvis nedtrappes over en periode på ikke mindre end 2 uger i henhold til patientens behov (se pkt. 4.2.).

Akatisi/psykomotorisk uro

Brugen af duloxetin er forbundet med udvikling af akatisi. Dette kommer til udtryk ved subjektivt ubehag eller pinefuld uro samt et behov for ofte at ændre position i følgeskab med manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at det forekommer inden for de første par uger af behandlingsforløbet. Det kan muligvis være skadeligt for patienter, der udvikler disse symptomer, at øge dosis.

Lægemidler indeholdende duloxetin

Duloxetin benyttes under forskellige varemærker til flere indikationer (behandling af diabetiske neuropatiske smerter, moderate til svære depressioner, generaliseret angst og stressinkontinens). Brugen af flere end et af disse produkter samtidig bør undgås.

Hepatitis/forhøjede leverenzzymer

Tilfælde af leverskade herunder alvorlig forhøjede leverenzzymer (>10 gange den normale øvre grænse), hepatitis og gulsot er sjældent rapporteret for duloxetin (se pkt. 4.8). De fleste skete indenfor de første 4 måneder af behandlingen. Det mønster der tegner sig for leverskade er overvejende hepatocellulært. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter i behandling med andre lægemiddelstoffer, som er forbundet med leverskade.

Saccharose

ARICLAIM hårde enterokapsler indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige lidelser som fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller invertase-isomaltase-insufficiens bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): På grund af risikoen for serotonin syndrom må duloxetin ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller i mindst 14 dage efter afbrudt behandling med en MAO-hæmmer. På baggrund af duloxetins halveringstid skal der gå mindst 5 dage efter endt behandling med ARICLAIM, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se afsnit 4.3).

Samtidig brug af ARICLAIM og selektive, reversible MAO-hæmmere, som f.eks. moclobemid, anbefales ikke (se pkt. 4.4). Det antibiotiske lægemiddel linezolid er en reversibel ikke-selektiv MAOI og bør ikke gives til patienter, der er i behandling med ARICLAIM (se afsnit 4.4).

CYP1A2-hæmmere: Da CYP1A2 er involveret i metabolismen af duloxetin, vil samtidig behandling med duloxetin og potente CYP1A2-hæmmere sandsynligvis medføre højere koncentrationer af duloxetin. Fluvoxamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasmaclearance af duloxetin med omtrent 77 % og øgede AUC_{0-t} 6 gange. ARICLAIM bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

CNS-lægemidler: Bortset fra de her i afsnittet nævnte interaktioner er risikoen ved brug af duloxetin i kombination med andre CNS-aktive lægemidler ikke blevet systematisk undersøgt. Som konsekvens deraf anbefales det at udvise forsigtighed, når ARICLAIM tages sammen med andre centralt virkende lægemidler eller stoffer, herunder alkohol og sederende lægemidler (benzodiazepiner, morphinlignende præparater, antipsykotika, phenobarbital, sederende antihistaminer).

Serotonerge lægemidler: Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotonin syndrom hos patienter i behandling med SSRI/SNRI-præparater sammen med serotonerge lægemidler. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis ARICLAIM anvendes sammen med serotonerge lægemidler som SSRI-præparater, SNRI-præparater, tricykliske antidepressiva (f.eks. clomipramin eller amitriptylin), MAOI'er som moclobemid eller linezolid, perikon (*hypericum perforatum*) eller triptaner, tramadol, pethidin og tryptophan (se afsnit 4.4).

Duloxetins virkning på andre lægemidler

Lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2: Theophyllins (et CYP1A2-substrat) farmakokinetik blev ikke påvirket signifikant ved samtidig behandling med duloxetin (60 mg to gange daglig).

Lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6: Duloxetin er en moderat CYP2D6-hæmmer. Når duloxetin blev givet i doser af 60 mg to gange dagligt sammen med en enkelt dosis af desipramin, et CYP2D6-substrat, blev AUC for desipramin forøget 3 gange. Samtidig behandling med duloxetin (40 mg to gange daglig) forøger steady state AUC for tolterodin (2 mg to gange daglig) med 71 %, men påvirker ikke farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroxy-metabolit, og der anbefales ingen dosisjustering. Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af ARICLAIM sammen med præparater, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, tricykliske antidepressiva [TCA'er] såsom nortriptylin, amitriptylin og imipramin), specielt hvis disse præparater har et snævert terapeutisk indeks (som f.eks. flecainid, propafenon og metoprolol).

P-piller og andre steroider: *In vitro*-studier viser, at duloxetin ikke inducerer CYP3A's nedbrydende aktivitet. Der er ikke udført specifikke *in vivo*-interaktionsstudier.

Antikoagulanter og antitrombotiske midler: Der bør udvises forsigtighed, når duloxetin gives sammen med orale antikoagulanter eller antitrombotiske midler på grund af en potentiel øget risiko for

blødning, der kan tilskrives en farmakodynamisk interaktion. Endvidere er der rapporteret stigning i INR-værdier, når duloxetin blev givet til patienter, der samtidigt blev behandlet med warfarin. Hos raske forsøgspersoner i et klinisk farmakologisk studie resulterede co-administration af duloxetin med warfarin ved steady state dog ikke i en klinisk signifikant ændring i INR fra baseline eller i farmakokinetikken af R- eller S-warfarin.

Andre lægemidlers virkning på duloxetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administration af duloxetin med aluminium- og magnesiumholdige antacida eller med famotidin har ingen signifikant virkning på absorptionshastigheden eller absorptionsfraktionen af duloxetin efter en oral dosis på 40 mg.

CYP1A2-induktorer: Befolkningsfarmakokinetiske analyser har vist, at rygere har næsten 50 % lavere plasmakoncentration af duloxetin sammenlignet med ikke-rygere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Duloxetin påvirker ikke hanners fertilitet, og påvirkning af hunners fertilitet er kun set ved doser, som forårsagede maternel toksicitet.

Graviditet

Data for anvendelse af duloxetin til gravide er utilstrækkelige. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet ved systemisk indgift af duloxetin i doser (AUC) mindre end den maksimale kliniske dosis (se pkt. 5.3).

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI-præparater under graviditet, især sent i graviditeten, kan øge risikoen for persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN). Skønt der ikke foreligger studier, som har undersøgt sammenhængen mellem PPHN og behandling med SNRI, kan risikoen herfor ikke udelukkes, når man tager duloxetins lignende virkningsmekanisme i betragtning (hæmning af serotonin-genoptag).

Som for andre serotonerge lægemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos det nyfødte barn, hvis moderen har indtaget duloxetin i den sidste del af graviditeten. Seponeringssymptomer set i forbindelse med duloxetin omfatter hypotoni, tremor, spjætter, spisebesvær, åndedrætsbesvær og krampeanfald. De fleste tilfælde optrådte ved fødslen eller indenfor få dage efter fødslen.

ARICLAIM bør kun bruges under graviditeten, hvis de potentielle behandlingsfordele opvejer de potentielle risici for fosteret. Kvinder, der bliver gravide eller har planer om at blive gravide under behandlingen, bør gøre deres læge opmærksom på dette.

Amning

Duloxetin udskilles meget svagt i modermælken hos ammende kvinder. Dette er baseret på et studie med 6 mælkeproducerende patienter, der ikke ammede deres børn. Den anslåede dosis i mg/kg, som et spædbarn ville modtage, er omkring 0,14 % af moderens dosis (se pkt. 5.2). Eftersom sikkerheden af duloxetin hos spædbørn ikke er kendt, frarådes behandling med ARICLAIM i den periode der ammes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. ARICLAIM kan være forbundet med sedation og svimmelhed. Patienter bør informeres om, at hvis de oplever sedation eller svimmelhed, bør de undgå mulige farlige aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter med diabetiske neuropatiske smerter i behandling med ARICLAIM var kvalme, hovedpine, mundtørhed, søvnighed og svimmelhed. Størstedelen af de almindelige bivirkninger var dog milde til moderate, de indtrådte typisk i starten af behandlingen, og de fleste aftog ved fortsat behandling.

b. Resumé af bivirkninger i tabelform

Tablet 1 viser observerede bivirkninger fra spontane rapporter samt fra placebokontrollerede kliniske studier.

Tablet 1: Bivirkninger

Skønnet hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$, almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>				
		Laryngitis		
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Overfølsomhed	
<i>Det endokrine system</i>				
			Hypothyreoidisme	
<i>Metabolisme og ernæring</i>				
	Nedsat appetit	Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatriæmi SIADH ⁶	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>				
	Søvnløshed Uro Nedsat libido Angst Abnorm orgasme Abnorme drømme	Selvmordstanker ^{5,7} Søvnforstyrrelser Tænderskæren Desorientering Apati	Selvmordrelateret adfærd ^{5,7} Mani Hallucinationer Aggression og vrede ⁴	
<i>Nervesystemet</i>				
Hovedpine Søvnighed	Svimmelhed Letargi Tremor Paræstesier	Myoclonus Akatisi ⁷ Nervøsitet Koncentrationsbesvær Dysgeusi Dyskinesi Uro i benene Dårlig	Serotonin – syndrom ⁶ Kramper ¹ Psykomotorisk uro ⁶ Ekstrapyramidale symptomer ⁶	

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
		søvnkvalitet		
<i>Øjne</i>				
	Sløret syn	Mydriasis Nedsat syn	Glaukom	
<i>Øre og labyrint</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Ørepine		
<i>Hjerte</i>				
	Palpitationer	Takykardi Supra-ventrikulær arytmi, hovedsagelig atrieflimren		
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Forhøjet blodtryk ³ Rødmen	Synkope ² Hypertension ^{3,7} Ortostatisk hypotension ² Perifer kuldefornemmelse	Hypertensiv krise ^{3,6}	
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
	Gaben	Sammensnøret hals Epistaxis		
<i>Mave-tarm-kanalen</i>				
Kvalme Mundtørhed	Obstipation Diarré Abdominal smerter Opkastning Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blødning ⁷ Gastroenteritis Opstød Gastritis Dysfagi	Stomatitis Hæmatokeksi Dårlig ånde Mikroskopisk kolitis ⁹	
<i>Lever og galdeveje</i>				
		Hepatitis ³ Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, basisk fosfatase) Akut leverskade	Leversvigt ⁶ Ikterus ⁶	
<i>Hud og subkutane væv</i>				
	Øget perspiration Hududslæt	Nattesved Urticaria Kontakt-dermatitis Koldsved Lysfølsomhedsreaktioner Øget tendens	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angio ødem ⁶	Kutan vaskulitis

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
		til at få blå mærker		
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>				
	Muskulo-skeletale smerter Muskelspasmer	Muskelstivhed Muskeltrækninger	Trismus	
<i>Nyrer og urinveje</i>				
	Dysuri Pollakisuri	Urinretention Forsinket vandladning Nykturi Polyuri Nedsat urinstrøm	Abnorm urinlugt	
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
	Erektile dysfunktion Ejakulationsforstyrrelser Forsinket ejakulation	Gynækologisk blødning Menstruationsforstyrrelser Seksuel dysfunktion Smerter i testiklerne	Menopausale symptomer Galaktorré Hyperprolaktinæmi	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
	Fald ⁸ Træthed	Brystsmerter ⁷ Generel unormal følelse Føler sig kold Tørst Kuldegysninger Føler sig syg Varmefølelse Gangforstyrrelse		
<i>Undersøgelser</i>				
	Vægttab	Vægtstigning Forhøjet kreatinkinase i blodet Forhøjet kalium i blodet	Forhøjet kolesterol i blodet	

¹ Der er også rapporteret tilfælde af kramper og tinnitus efter behandlingsophør.

² Sager med ortostatisk hypotension og synkope er blevet rapporteret - særligt i behandlingsopstarten.

³ Se pkt 4.4.

⁴ Sager med aggression og vrede er blevet rapporteret, især tidligt i behandlingen eller efter behandlingsophør.

⁵ Sager med selvmordsforestillinger og -adfærd er blevet rapporteret under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

⁶ Estimeret hyppighed af bivirkninger rapporteret efter markedsføring; ikke set i placebo-kontrollerede kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo.

⁸ Fald var hyppigst hos ældre (≥ 65 år)

⁹ Estimeret hyppighed baseret på data fra alle kliniske studier.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Seponering af duloxetin (særlig ved pludseligt ophør) medfører normalt seponeringssymptomer. De almindeligste bivirkninger er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (inklusive paræstesier og følelsen af elektriske stød, især i hovedet), søvnforstyrrelser (inklusive søvnløshed og intense drømme), træthed, søvnighed, opstemthed eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, hovedpine, myalgi, irritabilitet, diarré, hyperhidrosis og vertigo.

Generelt for SSRI- og SNRI-præparater er disse symptomer lette til moderate og selvbegrænsende, selvom de hos nogle patienter kan være svære og/eller vedvare i længere tid. Det anbefales derfor at nedtrappe behandlingen gradvist, når behandling med duloxetin ikke længere er nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

I de kliniske 12-ugers akut fase duloxetin studier med patienter med diabetisk neuropatisk smerte blev der observeret en lille men statistisk signifikant stigning i faste blodglucose hos duloxetinbehandlede patienter. HbA_{1C} var stabilt hos både duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter. Extensionfasen af disse studier varede op til 52 uger. I denne periode var der stigninger i HbA_{1C} både i duloxetin- og standardbehandling-grupperne, den gennemsnitlige stigning var 0,3 % større i gruppen behandlet med duloxetin. Der var også en lille stigning i faste blodglucose og i total kolesterol hos de duloxetinbehandlede patienter i modsætning til gruppen, der modtog standardbehandling. Her viste laboratorieprøverne en lille sænkning.

De hjertefrekvenskorrigerede QT-intervaller hos duloxetinbehandlede patienter adskilte sig ikke fra dem, der blev observeret i placebogruppen. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle på QT-, PR-, QRS- eller QTcB-målinger mellem duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret tilfælde af overdosering af duloxetin, alene eller i kombination med andre lægemidler, i doser på 5400 mg. Der er sket dødsfald, hovedsageligt med samtidig overdosering af andre lægemidler. Der har dog også været tilfælde med duloxetin alene i doser på omkring 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter søvnighed, coma, serotonin syndrom, kramper, opkastning og takykardi.

Der kendes ingen antidot mod duloxetin men i tilfælde af serotonin syndrom, kan specifik behandling (såsom for cyproheptadin og/eller temperatur kontrol) overvejes. Der skal skabes frie luftveje. Det anbefales at monitorere hjertefunktionen og andre vitale funktioner samt at etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikelskylning kan være indiceret, hvis den foretages kort efter indtagelse eller hos patienter med symptomer. Aktivt kul kan være nyttigt til begrænsning af absorptionen. Duloxetin har stor fordelingsvolumen, og forceret diurese, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion har sandsynligvis ingen gavnlige virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX21.

Virkningsmekanisme

Duloxetine er en kombineret serotonin- (5-HT) og noradrenalin (NA)-genoptagelseshæmmer. Det hæmmer svagt dopamingenoptagelsen uden nogen signifikant affinitet til histaminerge, dopaminerge, kolinerge og adrenerge receptorer. Afhængig af dosis forøger duloxetine ekstracellulær serotonin og noradrenalin i forskellige dele af hjernen hos dyr.

Farmakodynamisk virkning Duloxetine normaliserede smertetærsklen i flere prækliniske modeller af neuropatisk og inflammatorisk smerte og svækkede smerteoplevelsen i en model af vedvarende smerte. Den smertehæmmende virkning af duloxetine menes at være et resultat af en potensering af descenderende smertehæmmende baner i centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af duloxetine som en behandling af diabetiske neuropatiske smerter blev etableret i 2 randomiserede 12-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med fast dosis hos voksne (22 til 88 år), som havde haft diabetiske neuropatiske smerter i mindst 6 måneder. Patienter, som levede op til diagnose kriterierne for moderat til svær depression, blev ekskluderet fra disse studier. Det primære endepunkt var den ugentlige middelværdi af 24-timers gennemsnitlig smerte, som blev noteret hver dag af patienterne i dagbog målt på en 11-punkts Likert skala.

Duloxetine blev givet i to forskellige dagsdoser: 60 mg én gang daglig og 60 mg to gange daglig. Begge studier viste en signifikant smertereduktion sammenlignet med placebo. Hos nogle patienter var effekten tydelig i den første uge af behandlingen. Forskellen i den gennemsnitlige forbedring mellem de to aktive behandlingsarme var ikke signifikant. Mindst 30 % smertereduktion blev observeret hos ca. 65 % duloxetinebehandlede patienter mod 40 % placebobehandlede. De tilsvarende tal for mindst 50 % smertereduktion var henholdsvis 50 % og 26 %. Klinisk respons (mindst 50 % smertereduktion) blev analyseret i forhold til om, patienten havde oplevet somnolens under behandlingen. Hos patienter, som ikke havde oplevet somnolens, blev der observeret klinisk respons hos 47 % af de duloxetinebehandlede patienter og 27 % af de placebobehandlede patienter. Hos patienter, som havde oplevet somnolens, blev der målt klinisk respons hos 60 % af de duloxetinebehandlede patienterne og 30 % af de placebobehandlede patienter. Det er usandsynligt, at patienter, som ikke opnåede en smertereduktion på 30 % inden for 60 dage, skulle kunne opnå dette niveau af smertereduktion ved yderligere behandling.

Hos de patienter, som responderede på 8-ugers akut behandling med 60 mg ARICLAIM en gang daglig i et open-label, langtids, ukontrolleret studie, holdt smertereduktionen i yderligere 6 måneder. Det blev målt som ændring på det 24 timers gennemsnitlige smerteindeks BriefPainInventory(BPI).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ARICLAIM i alle undergrupper af den pædiatriske population med diabetisk neuropatisk smerte (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Duloxetine indgives som en enkelt enantiomer. Duloxetine metaboliseres i udstrakt grad af oxiderende enzymer (CYP1A2 og det polymorfe CYP2D6) efterfulgt af konjugation. Duloxetins farmakokinetik viser stor variation mellem patienter (generelt 50-60 %), delvist på grund af køn, alder, ryger ikke-ryger status og CYP2D6 metaboliseringsstatus.

Absorption: Duloxetin absorberes godt efter oral indgift med C_{maks} . 6 timer efter dosisindgift. Den absolutte orale biotilgængelighed for duloxetin ligger på 32-80 % (gns. på 50 %). Fødeindtagelse udsætter tidspunktet for opnåelse af den maksimale koncentration fra 6 til 10 timer og mindsker omfanget af absorptionen marginalt (omtrent 11 %). Disse ændringer har ingen klinisk signifikans.

Fordeling: Ca. 96 % af duloxetin er bundet til humane plasmaproteiner. Duloxetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation: Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad, og metabolitterne udskilles hovedsageligt med urinen. Både cytochrom P450-2D6 og -1A2 katalyserer dannelsen af de to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat af 4-hydroxy-duloxetin og sulfatkonjugat af 5-hydroxy-6-methoxy-duloxetin. På baggrund af *in vitro*-studier betragtes duloxetins cirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloxetins farmakokinetiske egenskaber er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter, som har en ringe CYP2D6 metabolisering. Begrænsede data tyder på, at duloxetin plasmaniveauet hos disse patienter er højere.

Elimination: Halveringstiden for duloxetin ligger på 8-17 timer (gns. 12 timer). Efter en intravenøs dosis ligger duloxetins plasmaclearance på 22-46 l/t. (gns. på 36 l/t.). Efter en oral dosis ligger den tilsyneladende plasmaclearance for duloxetin på 33-261 l/t. (gns. 101 l/t.).

Særlige patientgrupper

Køn: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasmaclearance er tilnærmelsesvis 50 % lavere hos kvinder). Baseret på overlappet i clearanceintervallerne, berettiger den kønsbaserede forskel i farmakokinetik ikke en anbefaling for brug af lavere dosis til kvinder.

Alder: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem yngre og ældre kvinder (≥ 65 år) (AUC-værdien forøges med ca. 25 %, og halveringstiden er ca. 25 % længere hos ældre) men omfanget af disse forandringer er ikke tilstrækkelige til at retfærdiggøre dosisjusteringer. Det er en generel anbefaling, at der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion: Patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling havde et dobbelt så højt duloxetin- C_{maks} og dobbelt så høje AUC-værdier som raske patienter. Farmakokinetiske data på duloxetin er begrænset hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion: Moderat leversygdom (Child-Pugh-gruppe B) påvirkede duloxetins farmakokinetik. Sammenlignet med raske patienter var den tilsyneladende plasmaclearance for duloxetin 79 % lavere, den tilsyneladende terminale halveringstid var 2,3 gange længere, og AUC var 3,7 gange højere hos patienter med moderat leversygdom. Der er ikke foretaget studier af farmakokinetikken for duloxetin og dens metabolitter hos patienter med let eller svært nedsat leverfunktion.

Ammende mødre: Duloxetins fordelingen i kroppen blev undersøgt hos 6 ammende kvinder, som havde født mindst 12 uger forinden. Der blev fundet duloxetin i modermælken. Steady state koncentrationerne i modermælk er ca. en fjerdedel af plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i modermælk er ca. 7 µg/dag under en dosering på 40 mg to gange daglig. Laktationen påvirkede ikke farmakokinetikken for duloxetin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Duloxetin var ikke genotoksisk i en række standardtest og var ikke karcinogent hos rotter. I karcinogenitetsstudiet med rotter blev der set celler med flere cellekerner i leveren i fravær af andre histopatologiske ændringer. Den underliggende mekanisme og den kliniske relevans er uvis. Hunmus, som modtog duloxetin i 2 år, havde forøget incidens af hepatocellulære adenomer og karcinomer ved den høje dosis (144 mg/kg/dag), men disse blev betragtet som værende sekundære til den mikrosomale enzyminduktion i leveren. Relevansen af disse data fra mus i forhold til mennesker kendes ikke.

Hunrotter, som fik duloxetin (45 mg/kg/dag) før og under parring samt i den tidlige drægtighedsperiode, havde nedsat fødeindtagelse og kropsvægt, afbrydelse af brunstcyklussen, et nedsat indeks for levende fødsler og overlevelse af afkom samt forsinket vækst hos afkommet ved udsættelse for systemisk påvirkning estimeret til at være højst ved den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et embryotoxicitetstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogle-deformationer, hvor hunkaninerne blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et andet studie, hvor et andet salt af duloxetin blev testet, blev der ikke observeret nogen deformationer. Duloxetin fremkaldte adfærdsmæssige bivirkninger hos afkommet i et pre-/postnatal toxicitetstudie med rotter, hvor hunrotter blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier med rotteunger viser en forbigående påvirkning af neuroadfærd samt signifikant nedsat kropsvægt og fødeindtagelse, induktion af leverenzymmer og hepatoceullær vakuolisering ved 45 mg/kg/dag. Duloxetins overordnede toksicitetsprofil hos rotteunger svarede til den beskrevet hos voksne rotter. Det niveau, hvor der ikke blev observeret virkninger, blev fastlagt til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Hypromellose
Hypromelloseacetatsuccinat
Saccharose
Saccharosekugler
Talcum
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat.

Kapselskal:

30 mg: Gelatine, natriumlaurylsulfat, titandioxid (E171), indigotin (E132) og Edible green ink.

Edible green ink indeholder: Syntetisk sort jernoxid (E172), syntetisk gul jernoxid (E172), propylenglycol og shellac.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) og polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)-blister forsejlet med aluminiumfolie.

ARICLAIM 30 mg findes i pakninger med 7, 28 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser og pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. august 2004

Dato for seneste fornyelse: 24. juni 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 60 mg hårde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel kan indeholde op til 111 mg saccharose

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde enterokapsler.

Mat grøn kapselbund med påskriften "60 mg" og mat blå kapseltop med påskriften "9542".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af perifere diabetiske neuropatiske smerter.

ARICLAIM er indiceret til voksne.

Der henvises til pkt. 5.1 for yderligere information.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Startdosering samt den anbefalede vedligeholdelsesdosering er 60 mg daglig uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg én gang daglig op til maksimaldosis på 120 mg daglig i ligeligt fordelte doser er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. Der ses store interindividuelle variationer i plasmakoncentrationen af duloxetin (se pkt. 5.2). Derfor kan nogle patienter, som ikke responderer tilstrækkeligt på 60 mg, drage nytte af en højere dosis.

Respons på behandlingen bør evalueres efter 2 måneder. Hos de patienter, som har utilstrækkelig initialt respons, er yderligere respons efter dette tidspunkt usandsynligt.

Den terapeutiske effekt bør vurderes med jævne mellemrum (mindst hver tredje måned) (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af stressinkontinens er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering ved behandling af ældre patienter udelukkende på grund af alder anbefales ikke. Der bør dog som for al anden medicin udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

ARICLAIM må ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion på grund af leversygdom (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min). ARICLAIM må ikke bruges til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.) (se pkt. 4.3).

Afbrydelse af behandling

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med ARICLAIM skal dosis gradvis reduceres over en periode på mindst en til to uger for at mindske risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved seponering kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis – denne gang i flere trin.

Administration

Til oral brug

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

ARICLAIM må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidase-hæmmere - MAO-hæmmere (se pkt. 4.5).

Lever sygdomme resulterende i nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

ARICLAIM må ikke anvendes sammen med potente CYP1A2 hæmmere, som fluvoxamin, ciprofloxacin og enoxacin, idet kombinationen resulterer i forhøjet plasmakoncentration af duloxetin (se pkt. 4.5).

Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.). (se pkt. 4.4)

For patienter med ukontrolleret hypertension, er der kontraindikation for opstart af behandling med ARICLAIM, da det kan udsætte patienterne for en potentiel risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mani og krampeanfald

ARICLAIM skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med mani eller en diagnose med bipolar forstyrrelse og/eller krampeanfald.

Mydriasis

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse med duloxetin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved udskrivning af ARICLAIM til patienter med forhøjet intraokulært tryk eller til patienter med risiko for akut snærvinklet glaukom.

Blodtryk og hjertefrekvens

Duloxetin har været forbundet med en øgning af blodtrykket og klinisk signifikant hypertension hos nogle patienter. Dette kan skyldes duloxetins noradrenerge effekt. For duloxetin er der rapporteret tilfælde af hypertensive kriser, specielt hos patienter, der tidligere har haft hypertension. Hos patienter med kendt hypertension og/eller anden hjertelidelse anbefales det derfor, at blodtrykket monitoreres, særligt i løbet af den første måned af behandlingen. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter, hvis tilstand kan bringes i fare ved øget hjertefrekvens eller øget blodtryk. Der bør ligeledes udvises forsigtighed, når duloxetin bruges sammen med medicin, der kan forringe dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos patienter som oplever et vedvarende forhøjet blodtryk under behandling med duloxetin, bør enten reduktion af eller gradvis ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8). Hos

patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling med duloxetin ikke sættes i gang (se pkt. 4.3.).

Nedsat nyrefunktion

Forhøjede plasmakoncentrationer af duloxetin forekommer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i hæmodialyse (kreatininclearance < 30 ml/min.). For patienter med svært nedsat nyrefunktion se pkt. 4.3. For information om patienter med let til moderat nyreinsufficiens se pkt. 4.2.

Serotoninsyndrom:

Som ved andre serotonerge lægemidler kan den potentielt livstruende tilstand serotoninsyndrom forekomme ved behandling med duloxetin, især i kombination med andre serotonerge lægemidler (inklusive SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva og triptaner), med lægemidler, som hæmmer metabolismen af serotonin som f.eks. MAOI'er, eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister, som kan påvirke de serotonerge transmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotoninsyndrom omfatter bl.a. ændringer i mentaltilstanden (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabil blodtryk, hypertermi), neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperreflexia, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis samtidig behandling med duloxetin og andre serotonerge lægemidler, som kan påvirke det serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystem, er klinisk påkrævet, anbefales det nøje at følge patienten, særligt i starten af behandlingen og ved øgning af dosis.

Perikon

Bivirkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig brug af ARICLAIM og naturlægemidler samt kosttilskud indeholdende perikon (*hypericum perforatum*).

Depression, selvmordsforestillinger og -adfærd

Selvom ARICLAIM ikke er indiceret til behandling af depression, findes det aktive stof (duloxetin) også som et antidepressivt lægemiddel. Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, at forvolde skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede handlinger). Risikoen forbliver indtil, der er signifikant remission. Da der muligvis ikke sker nogen forbedring i tilstanden i de første få uger eller mere af behandlingen, skal patienterne overvåges nøje, indtil der er sket en forbedring. Det er generel klinisk erfaring med alle antidepressive behandlinger, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af behandlingen. Patienter, der tidligere har udført selvmordsrelaterede handlinger, eller patienter, der før behandlingsstart har udvist en signifikant grad af selvmordsforestillinger, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsadfærd og bør følges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier af antidepressive lægemidler til behandling af psykiske lidelser, viste en lille forøget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Der er blevet rapporteret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8). Læger bør opfordre patienter til at rapportere alle bekymrende tanker, følelser eller depressive symptomer, de måtte have på et hvilket som helst tidspunkt. Hvis patienten, under ARICLAIM-behandling, udvikler agitation eller depressive symptomer, bør en specialist konsulteres, eftersom depression er en alvorlig medicinsk lidelse. Hvis det vurderes, at der skal iværksættes en farmakologisk antidepressiv behandling, bør ARICLAIM gradvist seponeres (se pkt. 4.2).

Brug hos børn og unge under 18 år

ARICLAIM bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske studier blev selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede) hyppigere observeret hos børn og unge behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebobehandlede. Hvis der alligevel tages en beslutning om at behandle på baggrund af kliniske behov, skal patienten nøje overvåges for opdukken af

selvmordssymptomer. Derudover mangler der data for langtidssikkerheden hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv udvikling og adfærdsudvikling.

Blødning

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptags-hæmmere – (SSRI-præparater) og serotonin/noradrenalin-genoptags-hæmmere (SNRI-præparater), herunder duloxetin. Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter i behandling med antikoagulantia og/eller lægemidler (f.eks. NSAID eller acetylsalisylsyre), som påvirker trombocytfunktionen, og hos patienter med kendt blødningstendens.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi herunder tilfælde med serum-natriumværdier under 110 mmol/l, er blevet rapporteret efter indgivelse af ARICLAIM. Hyponatriæmi kan skyldes et syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH). Hovedparten af hyponatriæmi-tilfældene blev observeret hos ældre, især med nylige tilfælde af forstyrrelser i væskebalancen eller med tilstande, som disponerer for dette. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget risiko for hyponatriæmi, såsom ældre, cirrotiske eller dehydrerede patienter samt patienter i behandling med diuretika.

Seponering

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der observeret utilsigtede hændelser ved pludselig afbrydelse af behandlingen hos ca. 45 % og 23 % af patienterne behandlet med hhv. ARICLAIM og placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer set for SSRI og SNRI kan afhænge af flere faktorer blandt andet behandlingsvarigheden, dosis og hvor hurtigt dosis reduceres. De mest almindelige bivirkninger er anført under punkt 4.8. Disse symptomer er generelt lette til moderate, for nogle patienter kan de dog være svære i intensitet. Symptomerne vil sædvanligvis opstå inden for de første fem dage efter behandlingsophør. Der har dog været sjældne rapporter af tilfælde med disse symptomer hos patienter, der af vanvare har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og forsvinder sædvanligvis inden for 2 uger, selvom de i nogle tilfælde kan vare ved i længere tid (2-3 måneder eller flere). Ved afbrydelse af behandling anbefales det derfor, at duloxetin gradvis nedtrappes over en periode på ikke mindre end 2 uger i henhold til patientens behov (se pkt. 4.2.).

Akatisi/psykomotorisk uro

Brugen af duloxetin er forbundet med udvikling af akatisi. Dette kommer til udtryk ved subjektivt ubehag eller pinefuld uro samt et behov for ofte at ændre position i følgeskab med manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at det forekommer inden for de første par uger af behandlingsforløbet. Det kan muligvis være skadeligt for patienter, der udvikler disse symptomer, at øge dosis.

Lægemidler indeholdende duloxetin

Duloxetin benyttes under forskellige varemærker til flere indikationer (behandling af diabetiske neuropatiske smerter, moderate til svære depressioner, generaliseret angst og stressinkontinens). Brugen af flere end et af disse produkter samtidig bør undgås.

Hepatitis/forhøjede leverenzzymer

Tilfælde af leverskade herunder alvorlig forhøjede leverenzzymer (>10 gange den normale øvre grænse), hepatitis og gulsot er sjældent rapporteret for duloxetin (se pkt. 4.8). De fleste skete indenfor de første 4 måneder af behandlingen. Det mønster der tegner sig for leverskade er overvejende hepatocellulært. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter i behandling med andre lægemiddelstoffer, som er forbundet med leverskade.

Saccharose

ARICLAIM hårde enterokapsler indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige lidelser som fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller invertase-isomaltase-insufficiens bør ikke tage denne medicin.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): På grund af risikoen for serotonin syndrom må duloxetin ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller i mindst 14 dage efter afbrudt behandling med en MAO-hæmmer. På baggrund af duloxetins halveringstid skal der gå mindst 5 dage efter endt behandling med ARICLAIM, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se afsnit 4.3).

Samtidig brug af ARICLAIM og selektive, reversible MAO-hæmmere, som f.eks. moclobemid, anbefales ikke (se pkt. 4.4). Det antibiotiske lægemiddel linezolid er en reversibel ikke-selektiv MAOI og bør ikke gives til patienter, der er i behandling med ARICLAIM (se afsnit 4.4).

CYP1A2-hæmmere: Da CYP1A2 er involveret i metabolismen af duloxetin, vil samtidig behandling med duloxetin og potente CYP1A2-hæmmere sandsynligvis medføre højere koncentrationer af duloxetin. Fluvoxamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasmaclearance af duloxetin med omtrent 77 % og øgede AUC_{0-t} 6 gange. ARICLAIM bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

CNS-lægemidler: Bortset fra de her i afsnittet nævnte interaktioner er risikoen ved brug af duloxetin i kombination med andre CNS-aktive lægemidler ikke blevet systematisk undersøgt. Som konsekvens heraf anbefales det at udvise forsigtighed, når ARICLAIM tages sammen med andre centralt virkende lægemidler eller stoffer, herunder alkohol og sederende lægemidler (f.eks. benzodiazepiner, morfinlignende præparater, antipsykotika, phenobarbital, sederende antihistaminer).

Serotonerge lægemidler: Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotonin syndrom hos patienter i behandling med SSRI/SNRI-præparater sammen med serotonerge lægemidler. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis ARICLAIM anvendes sammen med serotonerge lægemidler som SSRI-præparater, SNRI-præparater, tricykliske antidepressiva (f.eks. clomipramin eller amitriptylin), MAOI'er som moclobemid eller linezolid, perikon (*hypericum perforatum*) eller triptaner, tramadol, pethidin og tryptophan (se afsnit 4.4).

Duloxetins virkning på andre lægemidler

Lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2: Theophyllins (et CYP1A2-substrat) farmakokinetik blev ikke påvirket signifikant ved samtidig behandling med duloxetin (60 mg to gange daglig).

Lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6: Duloxetin er en moderat CYP2D6-hæmmer. Når duloxetin blev givet i doser af 60 mg to gange dagligt sammen med en enkelt dosis af desipramin, et CYP2D6-substrat, blev AUC for desipramin forøget 3 gange. Samtidig behandling med duloxetin (40 mg to gange daglig) forøger steady state AUC for tolterodin (2 mg to gange daglig) med 71 %, men påvirker ikke farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroxy-metabolit, og der anbefales ingen dosisjustering. Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af ARICLAIM sammen med præparater, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, tricykliske antidepressiva [TCA'er] såsom nortriptylin, amitriptylin og imipramin), specielt hvis disse præparater har et snævert terapeutisk indeks (som f.eks. flecainid, propafenon og metoprolol).

P-piller og andre steroider: *In vitro*-studier viser, at duloxetin ikke inducerer CYP3A's nedbrydende aktivitet. Der er ikke udført specifikke *in vivo*-interaktionsstudier.

Antikoagulanter og antitrombotiske midler: Der bør udvises forsigtighed, når duloxetin gives sammen med orale antikoagulanter eller antitrombotiske midler på grund af en potentiel øget risiko for

blødning, der kan tilskrives en farmakodynamisk interaktion. Endvidere er der rapporteret stigning i INR-værdier, når duloxetin blev givet til patienter, der samtidigt blev behandlet med warfarin. Hos raske forsøgspersoner i et klinisk farmakologisk studie resulterede co-administration af duloxetin med warfarin ved steady state dog ikke i en klinisk signifikant ændring i INR fra baseline eller i farmakokinetikken af R- eller S-warfarin.

Andre lægemidlers virkning på duloxetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administration af duloxetin med aluminium- og magnesiumholdige antacida eller med famotidin har ingen signifikant virkning på absorptionshastigheden eller absorptionsfraktionen af duloxetin efter en oral dosis på 40 mg.

CYP1A2-induktorer: Befolkningsfarmakokinetiske analyser har vist, at rygere har næsten 50 % lavere plasmakoncentration af duloxetin sammenlignet med ikke-rygere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Duloxetin påvirker ikke hanners fertilitet, og påvirkning af hunners fertilitet er kun set ved doser, som forårsagede maternel toksicitet.

Graviditet

Data for anvendelse af duloxetin til gravide er utilstrækkelige. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet ved systemisk indgift af duloxetin i doser (AUC) mindre end den maksimale kliniske dosis (se pkt. 5.3).

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI-præparater under graviditet, især sent i graviditeten, kan øge risikoen for persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN). Skønt der ikke foreligger studier, som har undersøgt sammenhængen mellem PPHN og behandling med SSRI, kan risikoen herfor ikke udelukkes, når man tager duloxetins lignende virkningsmekanisme i betragtning (hæmning af serotonin-genoptag).

Som for andre serotonerge lægemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos det nyfødte barn, hvis moderen har indtaget duloxetin i den sidste del af graviditeten. Seponeringssymptomer set i forbindelse med duloxetin omfatter hypotoni, tremor, spjætter, spisebesvær, åndedrætsbesvær og krampeanfald. De fleste tilfælde optrådte ved fødslen eller indenfor få dage efter fødslen.

ARICLAIM bør kun bruges under graviditeten, hvis de potentielle behandlingsfordele opvejer de potentielle risici for fosteret. Kvinder, som bliver gravide eller har planer om at blive gravide under behandlingen, bør gøre deres læge opmærksom på dette.

Amning

Duloxetin udskilles meget svagt i modermælken hos ammende kvinder. Dette er baseret på et studie med 6 mælkeproducerende patienter, der ikke ammede deres børn. Den anslåede dosis i mg/kg, som et spædbarn ville modtage, er omkring 0,14 % af moderens dosis (se pkt. 5.2). Eftersom sikkerheden af duloxetin hos spædbørn ikke er kendt, frarådes behandling med ARICLAIM i den periode der ammes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. ARICLAIM kan være forbundet med sedation og svimmelhed. Patienter bør informeres om, at hvis de oplever sedation eller svimmelhed, bør de undgå mulige farlige aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter med diabetiske neuropatiske smerter i behandling med ARICLAIM var kvalme, hovedpine, mundtørhed, søvnighed og svimmelhed. Størstedelen af de almindelige bivirkninger var dog milde til moderate, de indtrådte typisk i starten af behandlingen, og de fleste aftog ved fortsat behandling.

b. Resumé af bivirkninger i tabelform

Tablet 1 viser observerede bivirkninger fra spontane rapporter samt fra placebo-kontrollerede kliniske studier.

Tablet 1: Bivirkninger

Skønnet hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>				
		Laryngitis		
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Overfølsomhed	
<i>Det endokrine system</i>				
			Hypothyreoidisme	
<i>Metabolisme og ernæring</i>				
	Nedsat appetit	Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatriæmi SIADH ⁶	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>				
	Søvnløshed Uro Nedsat libido Angst Abnorm orgasme Abnorme drømme	Selvmodstanker ^{5,7} Søvnforstyrrelser Tænderskæren Desorientering Apati	Selvmodrelateret adfærd ^{5,7} Mani Hallucinationer Aggression og vrede ⁴	
<i>Nervesystemet</i>				
Hovedpine Søvnighed	Svimmelhed Letargi Tremor Paræstesier	Myoclonus Akatisi ⁷ Nervøsitet Koncentrationsbesvær Dysgeusi Dyskinesi Uro i benene Dårlig	Serotonin – syndrom ⁶ Kramper ¹ Psykomotorisk uro ⁶ Ekstrapyramidale symptomer ⁶	

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
		søvnkvalitet		
<i>Øjne</i>				
	Sløret syn	Mydriasis Nedsat syn	Glaukom	
<i>Øre og labyrint</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Ørepine		
<i>Hjerte</i>				
	Palpitationer	Takykardi Supra-ventrikulær arytmi, hovedsagelig atrieflimren		
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Forhøjet blodtryk ³ Rødmen	Synkope ² Hypertension ^{3,7} Ortostatisk hypotension ² Perifer kuldefornemmelse	Hypertensiv krise ^{3,6}	
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
	Gaben	Sammensnøret hals Epistaxis		
<i>Mave-tarm-kanalen</i>				
Kvalme Mundtørhed	Obstipation Diarré Abdominal smerter Opkastning Dyspepsi Flatulens	Gastrointestin alblødning ⁷ Gastroenteritis Opstød Gastritis Dysfagi	Stomatitis Hæmatokeksi Dårlig ånde Mikroskopisk kolitis ⁹	
<i>Lever og galdeveje</i>				
		Hepatitis ³ Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, basisk fosfatase) Akut leverskade	Leversvigt ⁶ Ikterus ⁶	
<i>Hud og subkutane væv</i>				
	Øget perspiration Hududslæt	Nattesved Urticaria Kontakt-dermatitis Koldsved Lysfølsomhedsreaktioner Øget tendens	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angio ødem ⁶	Kutan vaskulitis

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
		til at få blå mærker		
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>				
	Muskulo-skeletale smerter Muskelspasmer	Muskelstivhed Muskeltrækninger	Trismus	
<i>Nyrer og urinveje</i>				
	Dysuri Pollakisuri	Urinretention Forsinket vandladning Nykturi Polyuri Nedsat urinstrøm	Abnorm urinlugt	
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
	Erektile dysfunktion Ejakulationsforstyrrelser Forsinket ejakulation	Gynækologisk blødning Menstruationsforstyrrelser Seksuel dysfunktion Smerter i testiklerne	Menopausale symptomer Galaktorré Hyperprolaktinæmi	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
	Fald ⁸ Træthed	Brystsmerter ⁷ Generel unormal følelse Føler sig kold Tørst Kuldegysninger Føler sig syg Varmefølelse Gangforstyrrelse		
<i>Undersøgelser</i>				
	Vægttab	Vægtstigning Forhøjet kreatinkinase i blodet Forhøjet kalium i blodet	Forhøjet kolesterol i blodet	

¹ Der er også rapporteret tilfælde af kramper og tinnitus efter behandlingsophør.

² Sager med ortostatisk hypotension og synkope er blevet rapporteret - særligt i behandlingsopstarten.

³ Se pkt 4.4.

⁴ Sager med aggression og vrede er blevet rapporteret, især tidligt i behandlingen eller efter behandlingsophør.

⁵ Sager med selvmordsforestillinger og -adfærd er blevet rapporteret under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

⁶ Estimeret hyppighed af bivirkninger rapporteret efter markedsføring; ikke set i placebo-kontrollerede kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo.

⁸ Fald var hyppigst hos ældre (≥ 65 år)

⁹ Estimeret hyppighed baseret på data fra alle kliniske studier.

c. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Seponering af duloxetin (særlig ved pludseligt ophør) fører normalt til seponeringssymptomer. De mest almindelige bivirkninger er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (inklusive paræstesier og følelsen af elektriske stød, især i hovedet), søvnforstyrrelser (inklusive søvnløshed og intense drømme), træthed, søvnighed, opstemthed eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, hovedpine, myalgi, irritabilitet, diaré, hyperhidrosis og vertigo.

Generelt for SSRI- og SNRI-præparater er disse symptomer lette til moderate og selvbegrænsende, selvom de hos nogle patienter kan være svære og/eller vedvare i længere tid. Det anbefales derfor at nedtrappe behandlingen gradvist, når behandling med duloxetin ikke længere er nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

I de kliniske 12-ugers akut fase duloxetin studier med patienter med diabetisk neuropatisk smerte blev der observeret en lille men statistisk signifikant stigning i faste blodglucose hos duloxetinbehandlede patienter. HbA_{1c} var stabilt hos både duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter. Extensionfasen af disse studier varede op til 52 uger. I denne periode var der stigninger i HbA_{1c} både i duloxetin- og standardbehandling-grupperne, den gennemsnitlige stigning var 0,3 % større i gruppen behandlet med duloxetin. Der var også en lille stigning i faste blodglucose og i total kolesterol hos de duloxetinbehandlede patienter i modsætning til gruppen, der modtog standardbehandling. Her viste laboratorieprøverne en lille sænkning.

De hjertefrekvenskorrigerede QT-intervaller hos duloxetinbehandlede patienter adskilte sig ikke fra dem, der blev observeret i placebogruppen. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle på QT-, PR-, QRS- eller QTcB-målinger mellem duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret tilfælde af overdosering af duloxetin, alene eller i kombination med andre lægemidler, i doser på 5400 mg. Der er sket dødsfald, hovedsageligt med samtidig overdosering af andre lægemidler. Der har dog også været tilfælde med duloxetin alene i doser på omkring 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter: Søvnighed, coma, serotonin syndrom, kramper, opkastning og takykardi.

Der kendes ingen antidot mod duloxetin men i tilfælde af serotonin syndrom, kan specifik behandling (såsom for cyproheptadin og/eller temperatur kontrol) overvejes. Der skal skabes frie luftveje. Det anbefales at monitorere hjertefunktionen og andre vitale funktioner samt at etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikelskylning kan være indiceret, hvis den foretages kort efter indtagelse eller hos patienter med symptomer. Aktivt kul kan være nyttigt til begrænsning af absorptionen. Duloxetin har stor fordelingsvolumen, og forceret diurese, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion har sandsynligvis ingen gavnlige virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX21.

Virkningsmekanisme

Duloxetin er en kombineret serotonin- (5-HT) og noradrenalin (NA)-genoptagelseshæmmer. Det hæmmer svagt dopamingenoptagelsen uden nogen signifikant affinitet til histaminerge, dopaminerge, kolinerge og adrenerge receptorer. Afhængig af dosis forøger duloxetin ekstracellulær serotonin og noradrenalin i forskellige dele af hjernen hos dyr.

Farmakodynamisk virkning

Duloxetin normaliserede smertetærsklen i flere prækliniske modeller af neuropatisk og inflammatorisk smerte og svækkede smerteoplevelsen i en model af vedvarende smerte. Den smertehæmmende virkning af duloxetin menes at være et resultat af en potensering af descenderende smertehæmmende baner i centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af duloxetin som en behandling af diabetiske neuropatiske smerter blev etableret i 2 randomiserede 12-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med fast dosis hos voksne (22 til 88 år), som havde haft diabetiske neuropatiske smerter i mindst 6 måneder. Patienter, som levede op til diagnose kriterierne for moderat til svær depression, blev ekskluderet fra disse studier. Det primære endepunkt var den ugentlige middelværdi af 24-timers gennemsnitlig smerte, som blev noteret hver dag af patienterne i dagbog målt på en 11-punkts Likert skala.

Duloxetin blev givet i to forskellige dagsdoser: 60 mg én gang daglig og 60 mg to gange daglig. Begge studier viste en signifikant smertereduktion sammenlignet med placebo. Hos nogle patienter var effekten tydelig i den første uge af behandlingen. Forskellen i den gennemsnitlige forbedring mellem de to aktive behandlingsarme var ikke signifikant. Mindst 30 % smertereduktion blev observeret hos ca. 65 % duloxetinbehandlede patienter mod 40 % placebobehandlede. De tilsvarende tal for mindst 50 % smertereduktion var henholdsvis 50 % og 26 %. Klinisk respons (mindst 50 % smertereduktion) blev analyseret i forhold til om, patienten havde oplevet somnolens under behandlingen. Hos patienter, som ikke havde oplevet somnolens, blev der observeret klinisk respons hos 47 % af de duloxetinbehandlede patienter og 27 % af de placebobehandlede patienter. Hos patienter, som havde oplevet somnolens, blev der målt klinisk respons hos 60 % af de duloxetinbehandlede patienterne og 30 % af de placebobehandlede patienter. Det er usandsynligt, at patienter, som ikke opnåede en smertereduktion på 30 % inden for 60 dage, skulle kunne opnå dette niveau af smertereduktion ved yderligere behandling.

Hos de patienter, som responderede på 8-ugers akut behandling med 60 mg ARICLAIM en gang daglig i et open-label, langtids, ukontrolleret studie, holdt smertereduktionen i yderligere 6 måneder. Det blev målt som ændring på det 24 timers gennemsnitlige smerteindeks BriefPainInventory(BPI).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ARICLAIM i alle undergrupper af den pædiatriske population med diabetisk neuropatisk smerte (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Duloxetin indgives som en enkelt enantiomer. Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad af oxiderende enzymer (CYP1A2 og det polymorfe CYP2D6) efterfulgt af konjugation. Duloxetins farmakokinetik viser stor variation mellem patienter (generelt 50-60 %), delvist på grund af køn, alder, ryger ikke-ryger status og CYP2D6 metaboliseringsstatus.

Absorption: Duloxetin absorberes godt efter oral indgift med C_{maks} . 6 timer efter dosisindgift. Den absolutte orale biotilgængelighed for duloxetin ligger på 32-80 % (gns. på 50 %). Fødeindtagelse udsætter tidspunktet for opnåelse af den maksimale koncentration fra 6 til 10 timer og mindsker omfanget af absorptionen marginalt (omtrent 11 %). Disse ændringer har ingen klinisk signifikans.

Fordeling: Ca. 96 % af duloxetin er bundet til humane plasmaproteiner. Duloxetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation: Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad, og metabolitterne udskilles hovedsageligt med urinen. Både cytochrom P450-2D6 og -1A2 katalyserer dannelsen af de to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat af 4-hydroxy-duloxetin og sulfatkonjugat af 5-hydroxy-6-methoxy-duloxetin. På baggrund af *in vitro*-studier betragtes duloxetins cirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloxetins farmakokinetiske egenskaber er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter, som har en ringe CYP2D6 metabolisering. Begrænsede data tyder på, at duloxetin plasmaniveauet hos disse patienter er højere.

Elimination: Halveringstiden for duloxetin ligger på 8-17 timer (gns. 12 timer). Efter en intravenøs dosis ligger duloxetins plasmaclearance på 22-46 l/t. (gns. på 36 l/t.). Efter en oral dosis ligger den tilsyneladende plasmaclearance for duloxetin på 33-261 l/t. (gns. 101 l/t.).

Særlige patientgrupper

Køn: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasmaclearance er tilnærmelsesvis 50 % lavere hos kvinder). Baseret på overlappet i clearanceintervallerne, berettiger den kønsbaserede forskel i farmakokinetik ikke en anbefaling for brug af lavere dosis til kvinder.

Alder: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem yngre og ældre kvinder (≥ 65 år) (AUC-værdien forøges med ca. 25 %, og halveringstiden er ca. 25 % længere hos ældre) men omfanget af disse forandringer er ikke tilstrækkelige til at retfærdiggøre dosisjusteringer. Det er en generel anbefaling, at der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion: Patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling havde et dobbelt så højt duloxetin- C_{maks} og dobbelt så høje AUC-værdier som raske patienter. Farmakokinetiske data på duloxetin er begrænset hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion: Moderat leversygdom (Child-Pugh-gruppe B) påvirkede duloxetins farmakokinetik. Sammenlignet med raske patienter var den tilsyneladende plasmaclearance for duloxetin 79 % lavere, den tilsyneladende terminale halveringstid var 2,3 gange længere, og AUC var 3,7 gange højere hos patienter med moderat leversygdom. Der er ikke foretaget studier af farmakokinetikken for duloxetin og dens metabolitter hos patienter med let eller svært nedsat leverfunktion.

Ammende mødre: Duloxetins fordelingen i kroppen blev undersøgt hos 6 ammende kvinder, som havde født mindst 12 uger forinden. Der blev fundet duloxetin i modermælken. Steady state koncentrationerne i modermælk er ca. en fjerdedel af plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i modermælk er ca. 7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ under en dosering på 40 mg to gange daglig. Laktationen påvirkede ikke farmakokinetikken for duloxetin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Duloxetin var ikke genotoksisk i en række standardtest og var ikke karcinogent hos rotter. I karcinogenitetsstudiet med rotter blev der set celler med flere cellekerner i leveren i fravær af andre histopatologiske ændringer. Den underliggende mekanisme og den kliniske relevans er uvis. Hunmus, som modtog duloxetin i 2 år, havde forøget incidens af hepatocellulære adenomer og karcinomer ved den høje dosis (144 mg/kg/dag), men disse blev betragtet som værende sekundære til den mikrosomale enzyminduktion i leveren. Relevansen af disse data fra mus i forhold til mennesker kendes ikke.

Hunrotter, som fik duloxetin (45 mg/kg/dag) før og under parring samt i den tidlige drægtighedsperiode, havde nedsat fødeindtagelse og kropsvægt, afbrydelse af brunstcyklussen, et nedsat indeks for levende fødsler og overlevelse af afkom samt forsinket vækst hos afkommet ved udsættelse for systemisk påvirkning estimeret til at være højst ved den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et embryotokicitetsstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogle-deformationer, hvor hunkaninerne blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et andet studie, hvor et andet salt af duloxetin blev testet, blev der ikke observeret nogen deformationer. Duloxetin fremkaldte adfærdsmæssige bivirkninger hos afkommet i et pre-/postnatal toxicitetsstudie med rotter, hvor hunrotter blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier med rotteunger viser en forbigående påvirkning af neuroadfærd samt signifikant nedsat kropsvægt og fødeindtagelse, induktion af leverenzymmer og hepatoceullær vakuolisering ved 45 mg/kg/dag. Duloxetins overordnede toksicitetsprofil hos rotteunger svarede til den beskrevet hos voksne rotter. Det niveau, hvor der ikke blev observeret virkninger, blev fastlagt til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold:

Hypromellose
Hypromelloseacetatsuccinat
Saccharose
Saccharosekugler
Talcum
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat.

Kapselskal:

60 mg: Gelatine, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171), indigotin (E132), gul jernoxid (E172) og Edible white ink.

Edible white ink indeholder: Titandioxid (E171), propylenglycol, shellac og povidon.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) og polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)-blister forsejlet med aluminiumfolie.

ARICLAIM 60 mg findes i pakninger med 28 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser og pakningstyper er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. august 2004

Dato for seneste fornyelse: 24. juni 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 30 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 30 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 30 mg duloxetine (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde enterokapsler
28 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/283/008 (7 hårde enterokapsler)
EU/1/04/283/009 (28 hårde enterokapsler)
EU/1/04/283/010 (98 hårde enterokapsler)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ARICLAIM 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

30 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 30 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 60 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 60 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetine (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/283/011 (28 hårde enterokapsler)

EU/1/04/283/012 (98 hårde enterokapsler)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ARICLAIM 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

60 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 60 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ARICLAIM 30 mg hårde enterokapsler
ARICLAIM 60 mg hårde enterokapsler
Duloxetine (som hydrochlorid)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage ARICLAIM
3. Sådan skal du tage ARICLAIM
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

ARICLAIM indeholder det aktive stof duloxetine. ARICLAIM øger indholdet af serotonin og noradrenalin i nervesystemet.

ARICLAIM er et lægemiddel til behandling af diabetiske neuropatiske smerter hos voksne (smerterne beskrives ofte som brændende, stikkende, sviende, jagende, skærende eller som et elektrisk stød. Der kan forekomme følelsesløshed i det angrebne område, eller påvirkninger såsom berøring, varme, kulde eller tryk kan fremkalde smerte).

Hos de fleste mennesker med diabetiske neuropatiske smerter kan det vare nogle uger, før de får det bedre. Tal med din læge, hvis du ikke har det bedre efter 2 måneder.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage ARICLAIM

Tag ikke ARICLAIM hvis du

- er allergisk over for duloxetine eller et af de øvrige indholdsstoffer i ARICLAIM (angivet i afsnit 6)
- har en leversygdom
- har svært nedsat nyrefunktion
- tager, eller inden for de sidste 14 dage har været i behandling med en MAO-hæmmer (monoaminoxidasehæmmer) (se "Brug af anden medicin sammen med ARICLAIM")
- tager fluvoxamin (til behandling af bl.a. depression), ciprofloxacin eller enoxacin (til behandling af infektioner)
- tager anden medicin, som indeholder duloxetine (se "Brug af anden medicin sammen med ARICLAIM")

Fortæl det til din læge, hvis du har forhøjet blodtryk eller en hjertesygdom. Hvis du kan tage ARICLAIM, vil din læge sige det til dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

I følgende situationer kan du muligvis ikke bruge ARICLAIM. Kontakt din læge før du tager ARICLAIM, hvis du:

- tager medicin til behandling af depression (se ”Brug af anden medicin sammen med ARICLAIM”)
- tager et naturlægemiddel eller kosttilskud, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*)
- har en nyresygdom
- tidligere har haft krampeanfald
- tidligere har haft mani
- lider af bipolar sygdom
- har øjenproblemer, såsom visse typer af grøn stær (glaukom - forøget tryk i øjet)
- tidligere har haft blødningsforstyrrelser (tendens til blå mærker)
- har risiko for lavt indhold af natrium i blodet (for eksempel hvis du tager vanddrivende medicin, især hvis du er ældre)
- er i behandling med anden medicin, der kan give leverskader
- samtidig tager anden medicin, der indeholder duloxetin (se ”Brug af anden medicin sammen med ARICLAIM”)

ARICLAIM kan give en følelse af uro eller manglende evne til at sidde eller stå stille. Hvis det sker for dig, bør du fortælle din læge dette.

Selvmodstanker og forværring af depression eller angstsygdom. Selvom ARICLAIM ikke er godkendt til behandling af depression, bruges det aktive indholdsstof (duloxetin) som en antidepressiv medicin. Hvis du har en depression eller lider af en angstsygdom, kan du af og til få tanker om at skade dig selv eller begå selvmord. Særlig i starten af behandlingen med antidepressiva kan disse tanker blive forstærket, da det tager nogen tid før denne slags medicin virker, sædvanligvis omkring to uger, men af og til længere.

Du vil mere sandsynligt tænke på dette, hvis du:

- tidligere har haft tanker om at begå selvmord eller om at skade dig selv.
- er en yngre person. Erfaringer fra undersøgelser har vist, at der er øget risiko for selvmordsadfærd hos unge under 25 år med psykiske forstyrrelser, som bliver behandlet med antidepressiv medicin.

Hvis du på noget tidspunkt får tanker om at skade dig selv eller begå selvmord, skal du straks kontakte din læge eller skadestuen.

Det kan muligvis være til hjælp for dig, hvis du fortæller en ven eller slægtning, at du har en depression eller en angstsygdom, og beder dem læse denne indlægsseddel. Du kan bede dem om at fortælle det til dig, hvis de synes, din depression eller angstsygdom bliver værre, eller hvis de er bekymrede over ændringer i din adfærd.

Børn og unge under 18 år

ARICLAIM bør normalt ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. Du skal også være klar over, at patienter under 18 år har en forøget risiko for bivirkninger såsom selvmordsforsøg, selvmordstanker og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede), når de tager denne type af medicin. På trods af dette kan din læge ordinere ARICLAIM til patienter under 18 år, hvis lægen skønner, at det er til patientens bedste. Du bedes henvende dig til din læge, hvis din læge har udskrevet ARICLAIM til en patient under 18 år, og du gerne vil diskutere dette. Du skal fortælle det til din læge, hvis et af ovenstående symptomer opstår eller forværres hos en patient under 18 år, som er i behandling med ARICLAIM. Ydermere foreligger der endnu ikke data på langtidssikkerhed hos denne aldersgruppe hvad angår vækst, modning, kognitiv- og adfærdsudvikling ved brug af ARICLAIM.

Brug af anden medicin sammen med ARICLAIM

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig..

Det aktive stof (duloxetin) i ARICLAIM bruges i andre lægemidler mod andre tilstande:

- depression, angst og stressinkontinens

Brug af flere end et af disse lægemidler samtidig bør undgås. Spørg din læge, om du allerede tager andre lægemidler, der indeholder duloxetin.

Din læge bør afgøre om ARICLAIM kan tages sammen med anden medicin. **Start eller afbryd ikke behandlingen med medicin, det gælder også for medicin, som ikke er på recept samt naturlægemidler, før du har talt med din læge.**

Du bør også fortælle din læge, hvis du tager noget af nedenstående medicin:

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): Du må ikke tage ARICLAIM sammen med en MAO-hæmmer eller inden for 14 dage efter afsluttet behandling med en MAO-hæmmer. Eksempler på MAO-hæmmere er bl.a. moclobemid (mod depression) og linezolid (antibiotika). Hvis du tager en MAO-hæmmer sammen med en række forskellige receptpligtige lægemidler, heriblandt ARICLAIM, kan det medføre alvorlige og endda livstruende bivirkninger. Du skal vente mindst 14 dage, efter at du er holdt op med at tage en MAO-hæmmer, før du må begynde at tage ARICLAIM. Du skal ligeledes vente mindst 5 dage, efter at du er holdt op med at tage ARICLAIM, før du må begynde at tage en MAO-hæmmer.

Medicin der virker sløvende: Dette omfatter medicin ordineret af din læge inklusive benzodiazepiner, stærk smertestillende medicin, antipsykotika, phenobarbital og antihistaminer.

Medicin der øger niveauet af serotonin: Triptaner, tramadol, tryptophan, SSRI-præparater (såsom paroxetin og fluoxetin), SNRI-præparater (såsom venlafaxin), tricykliske antidepressiva (såsom clomipramin og amitriptylin), pethidin, perikon og MAO-hæmmere (såsom moclobemid og linezolid). Disse typer medicin øger risikoen for bivirkninger. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med ARICLAIM, skal du kontakte din læge.

Orale antikoagulantia eller medicin, der påvirker blodpladerne: Medicin, der fortynder blodet og modvirker dannelse af blodpropper. Hvis du tager Ariclaim sammen med denne form for medicin, er risikoen for, at du får blødninger, muligvis større.

Brug af ARICLAIM sammen med mad, drikke og alkohol

ARICLAIM kan tages med og uden mad. Du bør udvise forsigtighed, hvis du drikker alkohol, samtidig med, at du er i behandling med ARICLAIM.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Fortæl det til din læge, hvis du bliver gravid, eller hvis du prøver at blive gravid, mens du tager ARICLAIM. Du må kun bruge ARICLAIM efter, at du har talt med din læge om de mulige fordele for dig og de mulige risici for dit ufødte barn.

Du skal sikre dig, at din jordemoder og/eller læge ved, at du tager ARICLAIM.

Lignende præparater (SSRI'er) kan, når de tages under graviditeten, øge risikoen for en alvorlig lidelse kaldet persisterende pulmonal hypertension hos spædbørn (PPHN), hvilket gør barnet blåligt i huden og får det til at trække vejret hurtigere.

Symptomerne opstår som regel indenfor de første 24 timer efter at barnet er født. Du skal omgående kontakte din jordemoder og/eller læge, hvis dette sker for dit barn.

Hvis du tager ARICLAIM i slutningen af graviditeten, kan dit barn udvise visse symptomer når det bliver født. Som regel opstår de ved fødslen eller indenfor få dage efter fødslen. Symptomerne omfatter slappe muskler, skælven, spjætter, spisebesvær, vejrtrækningsproblemer og krampeanfald. Du skal kontakte din læge eller jordemoder med henblik på råd og vejledning, hvis dit barn udviser nogle af disse symptomer efter fødslen, eller hvis du er bekymret for dit barns helbred.

- Fortæl din læge, hvis du ammer. Du bør ikke bruge ARICLAIM, mens du ammer. Spørg din læge eller apoteket til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ARICLAIM kan gøre dig søvngig og svimmel. Du må ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved, hvordan ARICLAIM påvirker dig.

ARICLAIM indeholder saccharose

ARICLAIM indeholder **saccharose**. Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte din læge, inden du tager denne medicin.

3. Sådan skal du tage ARICLAIM

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

ARICLAIM er til oral brug. Du skal synke kapslen hel og skylle den ned med et glas vand.

Den anbefalede dosis af ARICLAIM er 60 mg én gang daglig. Din læge beslutter dog den rette dosis for dig.

Det kan være lettere at huske at tage ARICLAIM, hvis du tager det på samme tidspunkt hver dag.

Tal med din læge om, hvor længe du skal blive ved med at tage ARICLAIM. Du må kun stoppe behandlingen eller ændre dosis efter aftale med lægen. For at du kan få det bedre, er det vigtigt, at din sygdom behandles korrekt. Hvis den ikke behandles, vil du måske ikke få det bedre, og din tilstand kan forværres og blive sværere at behandle.

Hvis du har taget for meget ARICLAIM

Kontakt omgående lægen eller apoteket, hvis du har taget mere ARICLAIM, end lægen har ordineret. Symptomer på overdosering omfatter søvnighed, koma, serotonin syndrom (en sjælden bivirkning, som kan forårsage en unormal opstemthed, dødsighed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, svedtendens og muskelstivhed), krampeanfald, opkastning og hurtig puls.

Hvis du har glemt at tage ARICLAIM

Glemmer du at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det allerede er blevet tid til din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og blot tage en enkelt dosis, som du plejer. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du må ikke tage mere ARICLAIM pr. dag, end lægen har ordineret.

Hvis du holder op med at tage ARICLAIM:

DU MÅ IKKE holde op med at tage kapslerne uden at have konsulteret din læge, heller ikke selv om du har fået det bedre. Hvis lægen mener, at du ikke længere behøver at tage ARICLAIM, vil denne bede dig reducere dosis over mindst 2 uger, før du stopper behandlingen helt.

Nogle patienter, som pludselig holdt op med at tage ARICLAIM, fik symptomer som:

- svimmelhed, prikkende følelse som når noget sover eller følelse af elektriske stød (især i hovedet), søvnforstyrrelse (livagtige drømme, mareridt, søvnløshed), træthed, søvnighed, rastløshed eller uro, angst, kvalme eller opkastning, rystelser (tremor), hovedpine, muskelsmerter, irritation, diaré, forøget tendens til at svede eller svimmelhed. Disse symptomer er normalt ikke alvorlige og forsvinder inden for få dage. Hvis du oplever meget generende symptomer, skal du rådføre dig med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne er normalt milde til moderate og forsvinder ofte efter få uger.

Meget almindelige bivirkninger (kan ske hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine, søvnighed
- kvalme, mundtørhed

Almindelige bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 10 patienter)

- appetitmangel
- søvnbesvær, ophidselse, mindre lyst til sex, angst, problemer med at opnå orgasme, mærkelige drømme
- svimmelhed, følelse af ugedelighed, rysten, følelseløshed inklusive følelseløshed eller prikken/snurren i huden
- sløret syn
- tinnitus (opfattelse af lyd i øret, når der ingen lyd er)
- hjertebanken
- forhøjet blodtryk, rødmen
- øget tendens til at gabe
- forstoppelse, diarré, mavesmerter, opkastning, halsbrand eller fordøjelsesbesvær, luft i maven
- øget tendens til at svede, (kløende) udslæt
- muskelsmerter, muskelkramper
- smertefuld vandladning, hyppig vandladning
- problemer med at få erektion, ændret ejakulation
- fald (oftest hos ældre), træthed
- vægttab

Ikke almindelige bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 100 patienter)

- halsbetændelse, som forårsager hæs stemme
- selvmordstanker, søvnbesvær, tænderskæren eller sammenbidte tænder, desorientering, manglende motivation
- pludselig, ufrivillig spjættan eller sitren i musklerne, følelse af rastløshed eller manglende evne til at sidde eller stå stille, nervøsitet, koncentrationsbesvær, ændret smagsoplevelse, problemer med at styre sine bevægelser f.eks. koordinationsbesvær eller ufrivillige muskelbevægelser, *restless legs* syndrom (stærk uro og krybende fornemmelse i underbenene), dårlig søvnkvalitet
- store pupiller, synsforstyrrelser
- følelse af at være "runtosset" (vertigo), ørepine
- hurtig og/eller uregelmæssig puls
- besvimelse, svimmelhed, uklarhed eller besvimelse efter at have rejst sig op, kolde fingre og/eller tæer
- sammensnørret hals, næseblod
- opkastning af blod eller sort, tjærefarvet afføring (på grund af blod i afføringen), mave-tarmkatar, bøvsen, synkebesvær
- betændelse i leveren, som kan give mavesmerter og gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- natlig sveden, nældefeber, koldsved, øget følsomhed over for sollys, øget tendens til blå mærker
- muskelstivhed, muskelkramper
- besværet eller manglende evne til at lade vandet, besvær med at påbegynde vandladning, behov for vandladning i løbet af natten, behov for hyppigere vandladning end normalt, nedsat urinmængde
- unormal vaginalblødning, unormal menstruation herunder voldsom, smertefuld, uregelmæssig eller forlænget blødning, usædvanlig sparsom eller manglende menstruation, smerter i testiklerne eller pungen

- brystmerter, kuldefølelse, tørst, skælven, varmfølelse, unormal gangart
- vægtøgning
- Ariclain kan medføre bivirkninger, som du måske ikke er opmærksom på, f.eks. forhøjede leverenzymmer eller forhøjede værdier af kalium, kreatinkinase, sukker eller kolesterol i blodet

Sjældne bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner, som forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed og hævelse af tunge eller læber, allergiske reaktioner
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen, som kan forårsage træthed eller vægtøgning
- dehydrering (væskemangel), lavt indhold af natrium i blodet (oftest hos ældre mennesker; symptomerne omfatter bl.a. svimmelhed, svaghed, forvirring, søvnighed eller udpræget træthed eller kvalme og opkastning; mere alvorlige symptomer er besvimelse, krampeanfald eller fald), syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH)
- selvmordsrelateret adfærd, mani (overaktivitet, tanker, der løber løbsk og nedsat behov for søvn), hallucinationer, aggressivitet og vrede
- "Serotoninsyndrom" (en sjælden bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsighed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, tendens til at svede eller muskelstivhed), krampeanfald
- øget tryk i øjet (grøn stær, glaukom)
- betændelseslignende tilstand (inflammation) i mundhulen, frisk rødt blod i afføringen, dårlig ånde, inflammation i tyktarmen (kan medføre diarré).
- leversvigt, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)
- Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig lidelse med blærer i huden, munden, øjnene og på kønsorganerne), alvorlige allergiske reaktioner, som kan forårsage hævelse i ansigtet eller halsen (angioødem)
- sammenbidte kæber
- unormal urinlugt
- symptomer på overgangsalder, unormal mælkeproduktion hos mænd og kvinder

Meget sjældne bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderemballage for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ARICLAIM indeholder:

- **Aktivt stof:**

Duloxetine. Hver kapsel indeholder 30 eller 60 mg duloxetine som hydrochlorid.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Kapselindhold: Hypromellose, hypromelloseacetatsuccinat, saccharose, saccharosekugler, talcum, titandioxid (E171), triethylcitrat. (Se sidst i pkt. 2 for yderligere information om saccharose)

Kapsellåg og -bund: Gelatine, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171), indigotin (E132), gul jernoxid (E172) (kun i 60 mg) og Edible green ink (30 mg) eller Edible white ink (60 mg).

Edible green ink: Syntetisk sort jernoxid (E172), syntetisk gul jernoxid (E172), propylenglycol og shellac.

Edible white ink: Titandioxid (E171), propylenglycol, shellac og povidon.

Udseende og pakningstørrelser

ARICLAIM er en hård enterokapsel.

Hver ARICLAIM-kapsel indeholder pellets af det aktive stof med en belægning, som beskytter dem mod mavesyre.

ARICLAIM findes i 2 styrker: 30 mg og 60 mg.

30 mg kapslerne er blå og hvide med påskriften "30 mg" og koden "9543".

60 mg kapslerne er blå og grønne med påskriften "60 mg" og koden "9542".

ARICLAIM 30 mg findes i blisterpakninger med 7, 28 og 98 kapsler.

ARICLAIM 60 mg findes i blisterpakning med 28 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

Fremstiller: Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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 6817 280

Ελλάδα

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

España

Dista 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 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagens hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.