

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
			Anafylaktisk reaksjon Hypersensitivitets reaksjoner	
<i>Endokrine sykdommer</i>				
			Hypotyreose	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>				
	Nedsatt matlyst	Hyperglykemi (rapportert spesielt hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatremi SIADH ⁶	
<i>Psykiatriske sykdommer</i>				
	Insomni Agitasjon Nedsatt libido Angst Uvanlig orgasme Uvanlige drømmer	Suicidale tanker ^{5,7} Søvnforstyrrelser Bruksisme Desorientering Apati	Suicidal atferd ^{5,7} Mani Hallusinasjoner Aggresjon og sinne ⁴	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine Somnolens	Svimmelhet Letargi Tremor Parestesi	Myokloni Akatisi ⁷ Nervøsitet Oppmerksomhetsforstyrrelse Dysgeusi Dyskinesi "Restless legs"-syndrom Dårlig søvnkvalitet	Serotonergt syndrom ⁶ Krampeanfall ¹ Psyko-motorisk uro ⁶ Ekstra-pyramidale symptomer ⁶	
<i>Øyesykdommer</i>				
	Uklart syn	Mydriasis Nedsatt syn	Glaukom	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Smerter i øret		
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpitasjoner	Takykardi Supraventrikulær arytmi, hovedsakelig atriell fibrillasjon		
<i>Karsykdommer</i>				
	Økt blodtrykk ³ Flushing	Synkope ² Hypertensjon ^{3,7} Ortostatisk hypotensjon ² Kalde ekstremiteter	Hypertensiv krise ^{3,6}	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Gjesping	Tetthet i halsen		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
		Neseblødning		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Kvalme Munntørighet	Konstipasjon Diaré Abdominal smerte Oppkast Dyspepsi Flatulens	Gastro-intestinal blødning ⁷ Gastroenteritt Raping Gastritt Dysfagi	Stomatitt Hematochezi Dårlig ånde Mikroskopisk kolitt ⁹	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				
		Hepatitt ³ Forhøyede leverenzymverdier (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase) Akutt leverskade	Leversvikt ⁶ Gulsott ⁶	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Økt svette Utslett	Svetting om natten Urtikaria Kontaktdermatitt Kaldsvetting Fotosensitivitetsreaksjoner Økt tendens til blåmerker	Stevens-Johnson syndrom ⁶ Angionevrotisk ødem ⁶	Kutan vaskulitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Muskel/skjelettsmerte Muskel-spasmer	Stramme muskler Muskel-trekninger	Kjevesperre	
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>				
	Dysuri Pollakiuri	Urinretensjon Urinhesitasjon Nokturi Polyuri Redusert vannlating	Uvanlig urinlukt	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Eretil dysfunksjon Ejakulasjonsforstyrrelser Forsinket ejakulasjon	Gynekologisk blødning Menstruasjon - forstyrrelser Seksuell dysfunksjon Smerte i testiklene	Menopausale symptomer Galaktoré Hyperprolaktinemi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Fall ⁸ Utmattethet	Brystmerter ⁷ Føle seg unaturlig Kuldefølelse Tørste Frysninger Sykdoms-følelse		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
		Varmefølelse Unormal gange		
<i>Undersøkelser</i>				
	Redusert vekt	Økt vekt Forhøyet kreatin- fosfokinase-verdi i blodet Forhøyet kaliumverdi i blodet	Økt kolesterolverdi i blodet	

¹ Tilfeller av krampeanfoll og tilfeller av tinnitus er også rapportert etter avsluttet behandling.

² Tilfeller av ortostatisk hypotensjon og synkope er rapportert, spesielt ved behandlingsstart.

³ Se pkt. 4.4.

⁴ Tilfeller av aggresjon og sinne er rapportert sårlig tidlig i behandlingen eller nylig etter avsluttet behandling.

⁵ Tilfeller av suicidale tanker og suicidal oppførsel er rapportert under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling (se pkt 4.4).

⁶ Anslått frekvens basert på rapporterte bivirkninger etter markedsføring via bivirkningsrapporteringssystem; ikke sett i placebokontrollerte kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo.

⁸ Fall var mer vanlig hos eldre (≥ 65 år)

⁹ Anslått frekvens basert på alle data fra kliniske studier.

c. Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Seponering av duloksetin (sårlig ved plutselig opphør) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi eller elektrisk sjokklignende følelse, spesielt i hodet), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), utmattethet, somnolens, opphisselse eller engstelse, kvalme og/eller brekninger, tremor, hodepine, myalgi, irritabilitet, diaré, hyperhidrose og vertigo er de mest vanlig rapporterte reaksjoner.

For SSRIs og SNRIs er slike hendelser vanligvis milde til moderate og selvbegrensende, hos noen pasienter, derimot, kan de opptre sårlyt uttalt og/eller forlenget. Det anbefales derfor å foreta en gradvis nedtrapping av dosen når behandling med duloksetin ikke lenger er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

I 12-ukers akuttfasen av tre kliniske studier med duloksetin hos pasienter med diabetisk nevropatisk smerte, ble det observert lave, men statistisk signifikante økninger i fastende blodglukosenivåer hos pasienter behandlet med duloksetin. HbA1c var stabilt både hos duloksetinbehandlede og hos placebobehandlede pasienter. I en forlenget studiefase, av opp til 52 ukers varighet, viste disse studiene en økning i HbA1c, både i duloksetingruppen og i gruppen som fikk rutinemessig behandling, men økning i snitt var 0,3 % større i den duloksetinbehandlede gruppen. Det var også en svak økning av fastebloksukker og totalkolesterol blant duloksetinbehandlede pasienter, mens disse laboratorieprøvene viste et svakt fall i gruppen som ble behandlet som normalt.

Det hjertefrekvenskorrigerde QT-intervallet hos duloksetinbehandlede pasienter atskilte seg ikke fra de placebobehandlede. Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i QT, PR, QRS eller QTcB-målinger mellom duloksetinbehandlede og placebobehandlede pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i](#)

[Annex V*](#).

4.9 Overdosering

Det er rapportert tilfeller av overdosering, alene eller i kombinasjon med andre legemidler, med duloksetindoser på 5400 mg. Det har forekommet dødsfall, og da hovedsakelig med en kombinasjon av overdoser, men også med duloksetin alene i en dose på ca. 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloksetin alene eller i kombinasjon med andre legemidler) omfatter somnolens, koma, serotonergt syndrom, kramper, brekninger og takykardi.

Det er ingen kjent antidot mot duloksetin men dersom serotonergt syndrom skulle oppstå kan spesifikk behandling overveies (som cyproheptadin og/eller temperaturregulering). Det skal etableres frie luftveier. Det anbefales å monitorere hjertefunksjon og andre vitale funksjoner, samt etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikkelskylling kan være indisert dersom denne foretas kort etter inntak eller hos pasienter med symptomer. Aktivt kull kan være nyttig til begrensnig av absorpsjon. Duloksetin har et stort distribusjonsvolum, og forsert diurese, hemoperfusjon og utskiftningstransfusjon har sannsynligvis ingen hensikt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Duloksetin er en kombinert serotonin (5-HT) og noradrenalin (NA) reopptakshemmer. Det hemmer svakt reopptaket av dopamin uten signifikant affinitet for histaminerger, dopaminerger, kolinerger og adrenerge reseptorer. Duloksetin viser en doseavhengig økning av ekstracellulære nivåer av serotonin og noradrenalin i forskjellige områder i hjernen hos dyr.

Farmakodynamiske effekter

Duloksetin normaliserte smerteterskelen i flere prekliniske modeller for nevropatisk og inflammatorisk smerte og dempet smerteatferden i en modell for vedvarende smerte. Den smertehekkende virkningen av duloksetin antas å være resultat av potensieringen av nedadgående hemmende smerteveier i det sentrale nervesystem.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av duloksetin ved behandling av diabetisk nevropatisk smerte ble påvist i 2 randomiserte, dobbelt-blinde placebokontrollerte studier med fast dose med varighet på 12 uker hos voksne (22 til 88 år) som hadde hatt diabetisk nevropatisk smerte i minst 6 måneder. Pasienter som tilfredsstilte diagnostiske kriterier for depressiv sykdom ble ekskludert i disse studiene. Primært effektmål var ukentlig gjennomsnitt for 24-timers smerte, som ble innhentet i daglige dagboknotater gjort av pasientene ved hjelp av en 11-punkts Likerts skala.

Begge studiene viste en signifikant reduksjon av smerten sammenliknet med placebo, for duloksetin 60 mg en gang daglig og 60 mg to ganger daglig. Hos noen pasienter kunne effekten ses i den første behandlingsuken. Forskjellen i gjennomsnittlig forbedring mellom de to aktive behandlingsarmene var ikke signifikant. Minst 30% rapportert smertereduksjon ble notert hos omtrent 65% av duloksetinbehandlede pasienter mot 40% for placebo. Tilsvarende tall for minst 50% smertereduksjon var henholdsvis 50% og 26%. Kliniske responsrater (50% eller større bedring i smerte) ble analysert i henhold til hvorvidt pasienten opplevde somnolens under behandlingen. For pasienter som ikke opplevde somnolens ble klinisk respons observert hos 47% av pasientene som fikk duloksetin og 27% av pasientene på placebo. Kliniske responsrater hos pasienter som opplevde somnolens var 60% på duloksetin og 30% på placebo. Pasienter som ikke hadde smertereduksjon på 30% innen 60 dagers behandling ville sannsynligvis ikke nå dette nivået ved videre behandling.

I en åpen, ikke-kontrollert langtidsstudie ble smertereduksjonen opprettholdt i ytterligere 6 måneder hos pasienter som responderte på 8 ukers akuttbehandling med ARICLAIM 60 mg en gang daglig, målt som endring i gjennomsnittlig smerte i løpet av 24 timer ved bruk av Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ARICLAIM i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for smerter ved perifer diabetisk nevropati. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Duloksetin administreres som en enkelt enantiomer. Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad av oksiderende enzymer (CYP1A2 og det polyforme CYP2D6), etterfulgt av konjugasjon. Duloksetins farmakokinetikk viser stor variasjon mellom pasienter (generelt 50–60%), delvis på grunn av kjønn, alder, røyker/ikke-røyker og CYP2D6-metaboliseringssevne.

Absorpsjon: Duloksetin absorberes godt etter oral tilførsel med C_{\max} 6 timer etter dosering. Absolutt oral biotilgjengelighet varierer fra 32 % til 80 % (gjennomsnitt 50%). Matinntak forlenger tiden til C_{\max} fra 6 til 10 timer og reduserer omfanget av absorpsjonen marginalt (omtrent 11%). Disse endringene har ingen klinisk signifikans.

Distribusjon: Duloksetin er bundet omtrent 96% til humane plasmaproteiner. Duloksetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon: Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad, og metabolittene utskilles hovedsakelig i urin. Begge cytokromene P450-2D6 og 1A2 katalyserer dannelsen av to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat av 4-hydroksy-duloksetin og sulfatkonjugat av 5-hydroksy, 6-metoksy-duloksetin. På bakgrunn av *in vitro*-forsøk betraktes duloksetins sirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloksetins farmakokinetikk er ikke spesielt undersøkt hos pasienter som har en redusert CYP2D6 metabolisme (poor metabolisers). Begrensede data tyder på at plasmanivået av duloksetin er høyere hos disse pasientene.

Eliminasjon: Halveringstiden for duloksetin varierer fra 8-17 timer (gjennomsnitt 12 timer). Etter intravenøs dosering varierer duloksetins plasmaclearance fra 22 liter/time til 46 liter/time (gjennomsnitt 36 liter/time). Etter oral dosering varierer tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin fra 36-261 liter/time (gjennomsnitt 101 liter/time).

Spesielle pasientgrupper

Kjønn: Det er funnet farmakokinetiske forskjeller mellom menn og kvinner (tilsynelatende plasmaclearance er omtrent 50% lavere hos kvinner). Basert på overlappende verdier for clearance, rettferdiggjør ikke kjønnsbaserte farmakokinetiske forskjeller å anbefale en lavere dosering til kvinnelige pasienter.

Alder: Det er funnet farmakokinetiske forskjeller mellom yngre og eldre kvinner (≥ 65 år) (AUC økes med ca 25% og halveringstiden forlenges ca 25% hos eldre). Størrelsesorden på disse forandringene er ikke tilstrekkelig til å anbefale dosejusteringer. En generell anbefaling er å vise forsiktighet ved behandling av eldre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) i dialysebehandling hadde en doblett duloksetin C_{\max} og doblett AUC-verdier sammenlignet med friske. Farmakokinetiske data for duloksetin er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Moderat leversykdom (Child-Pugh klasse B) påvirket duloksetins farmakokinetikk. Sammenlignet med friske var den tilsynelatende plasma-clearance for duloksetin 79% lavere, den tilsynelatende terminale halveringstid 2,3 ganger lengre, og AUC var 3,7 ganger høyere hos pasienter med moderat leversykdom. Det er ikke foretatt studier av farmakokinetikken til duloksetin og dets metabolitter hos pasienter med lett eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Ammende mødre: Fordelingen av duloksetin ble studert hos 6 diegivende kvinner som var minst 12 uker post-partum. Duloksetin kan spores i brystmelk, og steady-state konsentrasjoner i brystmelk er omtrent en fjerdedel av plasmakonsentrasjonen. Duloksetinmengden i brystmelk er omtrent 7 µg/dag ved en dosering på 40 mg to ganger daglig. Laktasjon påvirker ikke farmakokinetikken til duloksetin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Duloksetin var ikke genotoksisk i en rekke standardtester og var ikke karsinogent hos rotter. Det er observert flerkjernede celler i lever ved fravær av andre histopatologiske endringer i karsinogenitetsstudier hos rotte. Den underliggende mekanisme og klinisk relevans er ukjent. Hunnmus som fikk duloksetin i 2 år viste økt insidens av hepatocellulære adenomer og karcinomer kun ved den høyeste dosering (144 mg/kg/dag), men disse ble betraktet å være sekundære til den mikrosomale enzyminduksjon i leveren. Relevansen av disse funn fra mus i forhold til mennesker er ukjent. Hunnrotter som fikk duloksetin (45 mg/kg/dag) før og under parring og i tidlig graviditet hadde nedsatt maternalt matinntak og kroppsvekt, avbrutt brunstsyklus, nedsatt indeks for levendefødsler og overlevelse hos avkom, samt forsinket vekst hos avkommet estimert til å være på sitt høyeste ved eksponeringsnivåer (AUC) tilsvarende maksimalt kliniske nivå. En embryotoksisitetsstudie hos kanin viste økt forekomst av kardiovaskulære- og skjelettmisdannelser ved lavere eksponeringsnivåer (AUC) enn tilsvarende maksimalt klinisk nivå. En annen studie der det ble testet på en høyere dose med et annet salt av duloksetin viste ingen misdannelser. Hos rotte framkalte duloksetin atferdsmessige bivirkninger hos avkommet i pre/postnatale toksisitetsstudier med doser under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier av unge rotter viser forbigående effekt på nevroatferd, signifikant reduksjon i kroppsvekt og fødeinntak, induksjon av leverenzymmer og forekomst av hepatocellulære vakuoler ved 45 mg/kg/dag. Generell toksisitetsprofil for duloksetin hos unge rotter var tilsvarende den for voksne rotter. NOEL (no-adverse effect level) ble satt ved 20 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Hypromellose
Hypromelloseacetatsuccinat
Sukrose
Sukkerkuler
Talkum
Titandioksid (E171)
Trietylsitrat

Kapselskali

30 mg:
Gelatin
Natriumlaurylsulfat
Titandioksid (E171)
Indigotin (E132)
Edible green ink.

Edible green ink inneholder:

Sort jernoksid, syntetisk (E172)
Gult jernoksid, syntetisk (E172)
Propylenglykol
Skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) og polyklortrifluoretylen (PCTFE) blister, forseglet med aluminiumfolie.

ARICLAIM 30 mg er tilgjengelig i pakninger med 7, 28 og 98 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. desember 2007

Dato for siste fornyelse: 24. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 60 mg enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 60 mg duloksetin (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel kan inneholde opptil 111 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsler, harde.

Ugjennomsiktig hvit bunn merket "60 mg" og en ugjennomsiktig blå topp merket "9542".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati.

ARICLAIM er indisert til voksne.

For mer informasjon se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt start- og vedlikeholdsdose er 60 mg daglig, med eller uten mat. Doser over 60 mg en gang daglig, opp til maksimalt 120 mg daglig gitt jevnt fordelt i like doser, er undersøkt ut fra et sikkerhetsperspektiv i kliniske studier. Plasmakonsentrasjonen av duloksetin viser høy interindividuell variasjon (se pkt 5.2). Enkelte pasienter som responderer utilstrekkelig på 60 mg vil derfor kunne ha nytte av en høyere dosering.

Behandlingsrespons bør evalueres etter 2 måneder. Hos pasienter med utilstrekkelig initial respons er det ikke sannsynlig å se økt respons etter dette tidsrommet.

Den behandlingmessige nytten bør vurderes regelmessig (minst hver tredje måned) (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av duloksetin til behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati er ikke undersøkt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det anbefales ingen dosejustering hos eldre pasienter basert på alder alene. Det skal likevel utvises forsiktighet ved behandling av eldre, som med enhver medisin (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon:

ARICLAIM må ikke anvendes til pasienter med en leversykdom som fører til nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30 til 80 ml/min). ARICLAIM må ikke brukes ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (creatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Seponering av behandlingen:

Brå seponering bør unngås. Når behandlingen med ARICLAIM avsluttes, bør dosen gradvis reduseres over en periode på minst en til to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom uakseptable symptomer oppstår etter dosereduksjon eller ved seponering bør man overveie å gjenoppta tidligere forskrevet dose. Deretter kan legen fortsette en gradvis dosenedtrapping, men over lengre tid.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av ARICLAIM og ikke-selektive, irreversible monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Leversykdom som kan resultere i nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

ARICLAIM skal ikke brukes i kombinasjon med fluvoksamin, ciprofloksacin eller enoxacin (dvs potente CYP1A2-hemmere), fordi kombinasjonen kan resultere i forhøyede plasmakonsentrasjoner av duloksetin (se pkt. 4.5).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (creatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Det er kontraindisert å starte behandling med ARICLAIM hos pasienter med ukontrollert hypertensjon som kan utsette pasienter for en potensiell risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mani og kramper

ARICLAIM bør anvendes med forsiktighet hos pasienter med tidligere mani eller en diagnose med bipolar lidelse og/eller kramper.

Mydriasis

Det er rapportert om tilfeller av mydriasis i forbindelse med duloksetin, og det skal derfor utvises forsiktighet ved forskrivning av ARICLAIM til pasienter med forhøyet intraokulært trykk eller til pasienter med risiko for akutt trangvinklet glaukom.

Blodtrykk og hjertefrekvens

Duloksetin har hos noen pasienter vært forbundet med økt blodtrykk og klinisk signifikant hypertensjon. Dette kan skyldes den noradrenerge virkningen av duloksetin. Tilfeller av hypertensiv krise er rapportert med duloksetin, særlig hos pasienter med allerede eksisterende hypertensjon. Hos pasienter med kjent hypertensjon og/eller annen hjertesykdom, anbefales derfor blodtrykksmonitorering, særlig i løpet av første behandlingsmåned. Duloksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander der økt hjertefrekvens eller blodtrykksstigning kan medføre risiko. Forsiktighet skal videre utvises når duloksetin anvendes samtidig med legemidler som kan redusere dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos pasienter som erfarer en fortsatt økning i blodtrykk under

duloksetinbehandling, bør dosereduksjon eller gradvis seponering vurderes (se pkt. 4.8). Behandling med duloksetin bør ikke initieres hos pasienter med ukontrollert hypertensjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det forekommer økt plasmakonsentrasjon av duloksetin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på hemodialyse (kreatinin clearance < 30 ml/min). For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon se pkt. 4.3. Se pkt. 4.2 vedrørende pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Samtidig bruk av antidepressiva

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av ARICLAIM og antidepressiva. Særlig er kombinasjonen med selektive reversible MAO-hemmere ikke anbefalt.

Johannesurt

Bivirkninger kan opptre oftere når ARICLAIM og urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) brukes samtidig.

Depresjon, suicidal idealisering og oppførsel:

Selv om ARICLAIM ikke er indisert for behandling av depresjon, eksisterer det aktive virkestoffet (duloksetin) også som et antidepressivt legemiddel. Depresjon er forbundet med økt risiko for suicidale tanker, selvskading og suicid (suicidrelaterte hendelser). Risikoen vedvarer inntil betydelig remisjon inntre. Bedring vil nødvendigvis ikke inntre i løpet av de første ukene eller senere, og tett oppfølging av pasienten er nødvendig inntil slik bedring inntre. Det er vanlig klinisk erfaring at risikoen for selvmord kan øke i tidlig stadium av bedringen.

Pasienter med suicidrelaterte hendelser i sykdomshistorien eller som i vesentlig grad fremstår med suicidale tanker før behandlingsstart, har større risiko for suicidale tanker eller suicidal oppførsel, og bør få nøye oppfølging under behandling. En meta-analyse av placebo-kontrollerte kliniske studier av antidepressive legemidler ved psykiatriske lidelser viste en økt risiko for suicidal oppførsel med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Det er rapportert tilfeller av suicidale tanker samt suicidal oppførsel under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8). Isolerte tilfeller av suicidale tanker samt suicidal oppførsel under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling har vært rapportert. Legen bør oppfordre pasientene til å si ifra om alle triste tanker eller følelser eller depressive symptomer, når som helt de måtte forekomme. Dersom pasienten utvikler agitasjon eller depressive symptomer under behandling med ARICLAIM, bør særskilt medisinsk rådgivning søkes, ettersom depresjon er en alvorlig medisinsk tilstand. Dersom beslutning tas om å starte antidepressiv farmakologisk behandling, anbefales en gradvis seponering av ARICLAIM (se pkt. 4.2)

Bruk hos barn og ungdom under 18 år

ARICLAIM bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidale tanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne), er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer. I tillegg foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og atferdsutvikling.

Blødning

Det er rapportert om unormale blødninger, som ekkymose, purpura og gastrointestinal blødning, ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin/noradrenalin reopptakshemmere (SNRI), inklusive duloksetin. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar antikoagulantia og/eller legemidler som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (f.eks. NSADIS eller acetylsalisylsyre (ASA), samt hos pasienter med kjent blødningstendens.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert ved administrasjon av ARICLAIM, inkludert tilfeller med serumnatrium under 110 mmol/l. Hyponatremi kan være forårsaket av et syndrom som gir nedsatt sekresjon av

antidiuretisk hormon (SIADH). De fleste av disse tilfellene var hos eldre pasienter, spesielt sett i sammenheng med nylig endret væskebalanse eller tilstander som predisponerer for endring i væskebalansen i anamnesen. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med økt risiko for hyponatremi; som hos eldre, ved cirrhose, dehydrering eller hos pasienter behandlet med diuretika.

Seponering av behandlingen

Seponeringssymptomer er vanlige ved avbrutt behandling, særlig dersom seponering skjer brått (se pkt. 4.8). I kliniske studier framkom bivirkninger som følge av brå seponering hos ca. 45 % av ARICLAIM-behandlede pasienter og hos 23 % av pasientene på placebo.

Risiko for seponeringssymptomer etter SSRIs og SRNIs kan avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsvarighet og dose, og hvor hurtig dosereduksjonen skjer. De vanligst rapporterte bivirkninger er listet opp i pkt. 4.8. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være svært intense. De opptrer gjerne i løpet av de første få dagene etter behandlingsslutt, men slike symptomer har også vært rapportert i svært sjeldne tilfeller hos pasienter som uforvarende har glemt en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner som regel i løpet av 2 uker, selv om det hos noen personer kan ta lenger tid (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor å redusere duloksetin gradvis ved seponering av behandlingen, over en periode på minst 2 uker, etter pasientens behov. (se pkt. 4.2).

Akatisi/psykomotorisk uro

Bruken av duloksetin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektiv ubehagelig eller plagsom uro og trang til bevegelse, som ofte gjør det umulig å sitte eller stå stille. Dette opptrer helst i løpet av de aller første behandlingssukene. Hos pasienter som utvikler slike symptomer kan doseøkning være skadelig.

Legemidler som inneholder duloksetin

Duloksetin anvendes under forskjellige handelsnavn og flere indikasjoner (behandling av smerter ved diabetisk nevropati, depressive episoder, generalisert angstlidelse og stressinkontinens). Samtidig bruk av mer enn et av disse legemidlene bør unngås.

Hepatitt/økta leverenzymverdier

Tilfeller av leverskade, inkludert alvorlig økning i leverenzymverdier (> 10 ganger øvre grense for normalverdier), hepatitt og gulsott er rapportert med duloksetin (se pkt. 4.8). De fleste av bivirkningene oppsto i løpet av første behandlingsmåned. Typen leverskade var hovedsakelig hepatocellulær. Duloksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter behandlet med andre legemidler som er forbundet med leverskade.

Sukrose

ARICLAIM harde enterokapsler inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrose-isomaltase-svikt bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere): På grunn av risiko for serotonergt syndrom bør duloksetin ikke anvendes i kombinasjon med ikke-selektive irreversible *Monoaminoksidasehemmere* (MAO-hemmere), eller før minst 14 dager etter avsluttet behandling med en MAO-hemmer. Basert på duloksetins halveringstid, bør det gå minst 5 dager fra avsluttet ARICLAIM-behandling til start av behandling med en MAO-hemmer (se pkt. 4.3).

For selektive reversible MAO-hemmere, som moklobemid, er risikoen for serotonergt syndrom lavere. Samtidig bruk av ARICLAIM og selektive, reversible MAO-hemmere er likevel ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

CYP1A2-hemmere: CYP1A2 er involvert i metabolismen av duloksetin og samtidig bruk av duloksetin og potente CYP1A2-inhibitorer vil sannsynligvis resultere i høyere konsentrasjoner av duloksetin. Fluvoksamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hemmer, reduserte den

tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin med omtrent 77%, og økte AUC_{0-t} 6 ganger. Behandling med ARICLAIM bør derfor ikke kombineres med potente CYP1A2-hemmere som fluvoksamin (se pkt. 4.3).

CNS-legemidler: Risikoen ved kombinasjon av duloksetin og andre CNS-aktive legemidler er ikke systematisk undersøkt, unntatt de som er beskrevet under dette punktet. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet når ARICLAIM tas sammen med andre sentralstimulerende legemidler eller substanser inkludert alkohol, og sederende legemidler (f. eks. benzodiazepiner, morfinmimetika, antipsykotika, fenobarbital, sederende antihistaminer).

Serotonergt syndrom: Det er i sjeldne tilfeller rapportert om serotonergt syndrom hos pasienter som får behandling med SSRI-legemidler (for eksempel paroksetin, fluoksetin) sammen med serotonerge legemidler. Det anbefales forsiktighet hvis ARICLAIM anvendes sammen med serotonerge antidepressiva som SSRI-legemidler, trisykliske antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, Johannesurt (*Hypericum perforatum*), venlafaksin eller triptaner, tramadol, petidin og tryptofan.

Duloksetins virkning på andre legemidler

Legemidler metabolisert via CYP1A2: Farmakokinetikken til teofyllin, et CYP1A2-substrat, ble ikke signifikant påvirket ved samtidig administrering av duloksetin (60 mg to ganger daglig).

Legemidler metabolisert via CYP2D6: Duloksetin er en moderat CYP2D6-inhibitor. Duloksetin gitt som 60 mg 2 ganger daglig sammen med en enkeltdose av desipramin, et CYP2D6-substrat, medførte en 3-dobling av AUC for desipramin. Samtidig bruk av duloksetin (40 mg to ganger daglig) øker steady-state AUC for tolterodin (2 mg to ganger daglig) med 71%, men påvirker ikke farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroksymetabolitt, og det anbefales ingen dosejustering. Forsiktighet anbefales ved administrasjon av ARICLAIM sammen med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, trisykliske antidepressiva [TCA], som nortriptylin, amitriptylin og imipramin), spesielt dersom disse legemidlene har et smalt terapeutisk vindu (som flekainid, propafenon og metoprolol).

Orale antikonseptiva og andre steroider: Resultater fra *in vitro*-studier viser at duloksetin ikke induserer CYP3As katalytiske aktivitet. Det er ikke utført spesifikke *in vivo*-interaksjonsstudier.

Antikoagulasjonsmidler og antiplatemidler: Det bør utvises forsiktighet når duloksetin kombineres med orale antikoagulasjonsmidler eller antiplatemidler på grunn av en potensiell økt blødningsrisiko som kan tilskrives en farmakodynamisk interaksjon. Det er videre rapportert en økning av INR når duloksetin ble administrert til pasienter som samtidig ble behandlet med warfarin. Samtidig administrering av duloksetin og warfarin ved steady-state hos friske frivillige, som del av en klinisk farmakologistudie, resulterte imidlertid ikke i en klinisk signifikant endring av INR fra baseline, eller i farmakokinetikken til R- eller S-warfarin.

Effekten av andre legemidler på duloksetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administrasjon av duloksetin og aluminium- og magnesiumholdige antacida, eller duloksetin og famotidin viste ingen signifikant effekt på absorpsjonshastighet eller absorpsjonsgrad av duloksetin etter en oral dosering på 40 mg.

CYP1A2-indusere: Det er vist at røykere har nesten 50% lavere plasmakonsentrasjon av duloksetin sammenlignet med ikke-røykere i populasjonsfarmakokinetiske analyser.

4.6 Fertilitet graviditet og amming

Fertilitet

Duloksetin hadde ingen effekt på mannlig fertilitet, og effekt hos kvinner ble vist kun ved doser som forårsaket maternell toksisitet.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av duloksetin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved en systemisk eksponering (AUC) for duloksetin som er lavere enn maksimal klinisk eksponering (se pkt. 5.3).

Risikoen for mennesker er ukjent.

Epidemiologiske data antyder at bruk av SSRIer under graviditet, spesielt sent i svangerskapet, kan øke risikoen for persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Selv om det ikke har blitt gjort studier som undersøker assosiasjonen mellom PPHN og SNRI-behandling, kan ikke denne potensielle risikoen utelukkes for duloksetin når man tar i betraktning den beslektede virkningsmekanismen (hemming av re-opptak av serotonin).

Som ved andre serotonerge legemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos barnet ved bruk av duloksetin hos mor nær termin. Seponeringssymptomer som er sett ved duloksetin kan være hypotoni, tremor, sittringer, vanskeligheter med å spise, pustevanskeligheter og kramper. Majoriteten av tilfellene har inntruffet enten ved fødsel eller i løpet av få dager etter fødselen.

ARICLAIM bør kun brukes under graviditet dersom den potensielle fordelene av behandlingen rettferdiggjør den potensielle risikoen for barnet. Kvinner bør rådes til å informere legen dersom de blir gravide, eller planlegger å bli gravide, under behandlingen.

Amming

Basert på en studie med 6 lakterende kvinner som ikke ammet barna sine, utskilles duloksetin i svært liten grad i human brystmelk. Beregnet døgndose for barnet i mg/kg utgjør omtrent 0,14 % av morens dose (se pkt 5.2). Fordi sikkerheten til duloksetin hos spedbarn ikke er kjent, anbefales det ikke å anvende ARICLAIM under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. ARICLAIM kan assosieres med sedasjon og svimmelhet. Pasienter bør derfor gjøres oppmerksomme på at deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner kan være påvirket.

4.8 Bivirkninger

a. Oversikt over sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkninger hos pasienter behandlet med ARICLAIM var kvalme, hodepine, munntørhet, somnolens og svimmelhet. Imidlertid var størstedelen av de mest vanlige bivirkninger milde til moderate, de var vanligst tidlig i behandlingen, og de fleste tenderte til å opphøre ved videre behandling.

b. Oversikt over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 angir bivirkninger fra spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier.

Frekvens estimater: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>				
		Laryngitt		
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaksjon Hyper-	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
			sensitivitetsreaksjoner	
<i>Endokrine sykdommer</i>				
			Hypotyreose	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>				
	Nedsatt matlyst	Hyperglykemi (rapportert spesielt hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatremi SIADH ⁶	
<i>Psykiatriske sykdommer</i>				
	Insomni Agitasjon Nedsatt libido Angst Uvanlig orgasme Uvanlige drømmer	Suicidale tanker ^{5,7} Søvnforstyrrelser Bruksisme Desorientering Apati	Suicidal atferd ^{5,7} Mani Hallusinasjoner Aggresjon og sinne ⁴	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine Somnolens	Svimmelhet Letargi Tremor Parestesi	Myokloni Akatisi ⁷ Nervøsitet Oppmerksomhetsforstyrrelse Dysgeusi Dyskinesi "Restless legs"-syndrom Dårlig søvnkvalitet	Serotonergt syndrom ⁶ Krampeanfall ¹ Psyko-motorisk uro ⁶ Ekstra-pyramidale symptomer ⁶	
<i>Øyesykdommer</i>				
	Uklart syn	Mydriasis Nedsatt syn	Glaukom	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Smerter i øret		
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpitasjoner	Takykardi Supraventrikulær arytmi, hovedsakelig atriell fibrillasjon		
<i>Karsykdommer</i>				
	Økt blodtrykk ³ Flushing	Synkope ² Hypertensjon ^{3,7} Ortostatisk hypotensjon ² Kalde ekstremiteter	Hypertensiv krise ^{3,6}	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Gjesping	Tetthet i halsen Neseblødning		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Kvalme Munntørhet	Konstipasjon Diaré Abdominal smerte Oppkast Dyspepsi Flatulens	Gastro-intestinal blødning ⁷ Gastroenteritt Raping Gastritt Dysfagi	Stomatitt Hematochezi Dårlig ånde Mikroskopisk kolitt ⁹	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				
		Hepatitt ³ Forhøyede leverenzymverdier (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase) Akutt leverskade	Leversvikt ⁶ Gulsott ⁶	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Økt svette Utslett	Svette om natten Urtikaria Kontakt-dermatitt Kaldsvetting Fotosensitivitetsreaksjoner Økt tendens til blåmerker	Stevens-Johnson syndrom ⁶ Angionevrotisk ødem ⁶	Kutan vaskulitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Muskel/skjelettsmerte Muskel-spasmer	Stramme muskler Muskel-trekninger	Kjevesperre	
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>				
	Dysuri Pollakiuri	Urinretensjon Urinhesitasjon Nokturi Polyuri Redusert vannlating	Uvanlig urinlukt	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Erektildysfunksjon Ejakulasjonsforstyrrelser Forsinket ejakulasjon	Gynekologisk blødning Menstruasjonsforstyrrelser Seksuell dysfunksjon Smerte i testiklene	Menopausale symptomer Galaktorié Hyperprolaktinemi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Fall ⁸ Utmattethet	Brystmerter ⁷ Føle seg unaturlig Kuldefølelse Tørste Frysninger Sykdomsfølelse Varmefølelse		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
		Unormal gange		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Redusert vekt	Økt vekt Forhøyet kreatin- fosfokinase-verdi i blodet Forhøyet kaliumverdi i blodet	Økt kolesterolverdi i blodet	

¹ Tilfeller av krampeanfallet og tilfeller av tinnitus er også rapportert etter avsluttet behandling.

² Tilfeller av ortostatisk hypotensjon og synkope er rapportert, spesielt ved behandlingsstart.

³ Se pkt. 4.4.

⁴ Tilfeller av aggresjon og sinne er rapportert særlig tidlig i behandlingen eller nylig etter avsluttet behandling.

⁵ Tilfeller av suicidale tanker og suicidal oppførsel er rapportert under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling (se pkt 4.4).

⁶ Anslått frekvens basert på rapporterte bivirkninger etter markedsføring via bivirkningsrapporteringsystem; ikke sett i placebokontrollerte kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo.

⁸ Fall var mer vanlig hos eldre (≥ 65 år).

⁹ Anslått frekvens basert på alle data fra kliniske studier.

c. Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Seponering av duloksetin (særlig ved plutselig opphør) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi eller elektrisk sjokk-lignende følelse, spesielt i hodet), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), utmattethet, somnolens, opphisselse eller engstelse, kvalme og/eller brekninger, tremor, hodepine, myalgi, irritabilitet, diaré, hyperhidrose og vertigo er de mest vanlig rapporterte reaksjoner.

For SSRI og SNRI er slike hendelser vanligvis milde til moderate og selvbegrensende, hos noen pasienter, derimot, kan de opptre svært utalt og/eller forlenget. Det anbefales derfor å foreta en gradvis nedtrapping av dosen når behandling med duloksetin ikke lenger er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

I 12-ukers akuttfasen av tre kliniske studier med duloksetin hos pasienter med diabetisk nevropatisk smerte, ble det observert lave, men statistisk signifikante økninger i fastende blodglukosenivåer hos pasienter behandlet med duloksetin. HbA1c var stabilt både hos duloksetinbehandlede og hos placebobehandlede pasienter. I en forlenget studiefase, av opp til 52 ukers varighet, viste disse studiene en økning i HbA1c, både i duloksetingruppen og i gruppen som fikk rutinemessig behandling, men økning i snitt var 0,3 % større i den duloksetinbehandlede gruppen. Det var også en svak økning av fastebloksukker og total kolesterol blant duloksetinbehandlede pasienter, mens disse laboratorieprøvene viste et svakt fall i gruppen som ble behandlet som normalt.

Det hjertefrekvenskorrigerede QT-intervallet hos duloksetinbehandlede pasienter atskilte seg ikke fra de placebobehandlede. Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i QT, PR, QRS eller QTcB-målinger mellom duloksetinbehandlede og placebobehandlede pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V*](#).

4.9 Overdosering

Det er rapportert tilfeller av overdosering, alene eller i kombinasjon med andre legemidler, med duloksetindoser på 5400 mg. Det har forekommet dødsfall, og da hovedsakelig med en kombinasjon av overdoser, men også med duloksetin alene i en dose på ca. 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloksetin alene eller i kombinasjon med andre legemidler) omfatter somnolens, koma, serotonergt syndrom, kramper, brekninger og takykardi.

Det er ingen kjent antidot mot duloksetin men dersom serotonergt syndrom skulle oppstå kan spesifikk behandling overveies (som cyproheptadin og/eller temperaturregulering). Det skal etableres frie luftveier. Det anbefales å monitorere hjertefunksjon og andre vitale funksjoner, samt etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikkelskylling kan være indisert dersom denne foretas kort etter inntak eller hos pasienter med symptomer. Aktivt kull kan være nyttig til begrensnig av absorpsjon. Duloksetin har et stort distribusjonsvolum, og forsert diurese, hemoperfusjon og utskiftningstransfusjon har sannsynligvis ingen hensikt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Duloksetin er en kombinert serotonin (5-HT) og noradrenalin (NA) reopptakshemmer. Det hemmer svakt reopptaket av dopamin uten signifikant affinitet for histaminerge, dopaminerge, kolinerge og adrenerge reseptorer. Duloksetin viser en doseavhengig økning av ekstracellulære nivåer av serotonin og noradrenalin i forskjellige områder i hjernen hos dyr.

Farmakodynamiske effekter

Duloksetin normaliserte smerteterskelen i flere prekliniske modeller for nevropatisk og inflammatorisk smerte og dempet smerteatferden i en modell for vedvarende smerte. Den smertehekkende virkningen av duloksetin antas å være resultat av potensieringen av nedadgående hemmende smerteveier i det sentrale nervesystem.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av duloksetin ved behandling av diabetisk nevropatisk smerte ble påvist i 2 randomiserte, dobbelt-blindede placebokontrollerte studier med fast dose med varighet på 12 uker hos voksne (22 til 88 år) som hadde hatt diabetisk nevropatisk smerte i minst 6 måneder. Pasienter som tilfredsstilte diagnostiske kriterier for depressiv sykdom ble ekskludert i disse studiene. Primært effektmål var ukentlig gjennomsnitt for 24-timers smerte, som ble innhentet i daglige dagboknotater gjort av pasientene ved hjelp av en 11-punkts Likerts skala.

Begge studiene viste en signifikant reduksjon av smerten sammenliknet med placebo, for duloksetin 60 mg en gang daglig og 60 mg to ganger daglig. Hos noen pasienter kunne effekten ses i den første behandlingsuken. Forskjellen i gjennomsnittlig forbedring mellom de to aktive behandlingsarmene var ikke signifikant. Minst 30% rapportert smertereduksjon ble notert hos omtrent 65% av duloksetinbehandlede pasienter mot 40% for placebo. Tilsvarende tall for minst 50% smertereduksjon var henholdsvis 50% og 26%. Kliniske responsrater (50% eller større bedring i smerte) ble analysert i henhold til hvorvidt pasienten opplevde somnolens under behandlingen. For pasienter som ikke opplevde somnolens ble klinisk respons observert hos 47% av pasientene som fikk duloksetin og 27% av pasientene på placebo. Kliniske responsrater hos pasienter som opplevde somnolens var 60% på duloksetin og 30% på placebo. Pasienter som ikke hadde smertereduksjon på 30% innen 60 dagers behandling ville sannsynligvis ikke nå dette nivået ved videre behandling.

I en åpen, ikke-kontrollert langtidsstudie ble smertereduksjonen opprettholdt i ytterligere 6 måneder hos pasienter som responderte på 8 ukers akuttbehandling med ARICLAIM 60 mg en gang daglig, målt som endring i gjennomsnittlig smerte i løpet av 24 timer ved bruk av Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ARICLAIM i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for smerter ved perifer diabetisk nevropati. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Duloksetin administreres som en enkelt enantiomer. Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad av oksiderende enzymer (CYP1A2 og det polyforme CYP2D6), etterfulgt av konjugasjon. Duloksetins farmakokinetikk viser stor variasjon mellom pasienter (generelt 50–60%), delvis på grunn av kjønn, alder, røyker/ikke-røyker og CYP2D6-metaboliseringssevne.

Absorpsjon: Duloksetin absorberes godt etter oral tilførsel med C_{\max} 6 timer etter dosering. Absolutt oral biotilgjengelighet varierer fra 32 % til 80 % (gjennomsnitt 50%). Matinntak forlenger tiden til C_{\max} fra 6 til 10 timer og reduserer omfanget av absorpsjonen marginalt (omtrent 11%). Disse endringene har ingen klinisk signifikans.

Distribusjon: Duloksetin er bundet omtrent 96% til humane plasmaproteiner. Duloksetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon: Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad, og metabolittene utskilles hovedsakelig i urin. Begge cytokromene P450-2D6 og 1A2 katalyserer dannelsen av to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat av 4-hydroksy-duloksetin og sulfatkonjugat av 5-hydroksy, 6-metoksy-duloksetin. På bakgrunn av *in vitro*-forsøk betraktes duloksetins sirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloksetins farmakokinetikk er ikke spesielt undersøkt hos pasienter som har en redusert CYP2D6 metabolisme (poor metabolisers). Begrensede data tyder på at plasmanivået av duloksetin er høyere hos disse pasientene.

Eliminasjon: Halveringstiden for duloksetin varierer fra 8-17 timer (gjennomsnitt 12 timer). Etter intravenøs dosering varierer duloksetins plasmaclearance fra 22 liter/time til 46 liter/time (gjennomsnitt 36 liter/time). Etter oral dosering varierer tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin fra 36-261 liter/time (gjennomsnitt 101 liter/time).

Spesielle pasientgrupper

Kjønn: Det er funnet farmakokinetiske forskjeller mellom menn og kvinner (tilsynelatende plasmaclearance er omtrent 50% lavere hos kvinner). Basert på overlappende verdier for clearance, rettferdiggjør ikke kjønnsbaserte farmakokinetiske forskjeller å anbefale en lavere dosering til kvinnelige pasienter.

Alder: Det er funnet farmakokinetiske forskjeller mellom yngre og eldre kvinner (≥ 65 år) (AUC økes med ca 25% og halveringstiden forlenges ca 25% hos eldre). Størrelsesorden på disse forandringene er ikke tilstrekkelig til å anbefale dosejusteringer. En generell anbefaling er å vise forsiktighet ved behandling av eldre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) i dialysebehandling hadde en doblett duloksetin C_{\max} og doblett AUC-verdier sammenlignet med friske. Farmakokinetiske data for duloksetin er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Moderat leversykdom (Child-Pugh klasse B) påvirket duloksetins farmakokinetikk. Sammenlignet med friske var den tilsynelatende plasma-clearance for duloksetin 79% lavere, den tilsynelatende terminale halveringstid 2,3 ganger lengre, og AUC var 3,7 ganger

høyere hos pasienter med moderat leversykdom. Det er ikke foretatt studier av farmakokinetikken til duloksetin og dets metabolitter hos pasienter med lett eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Ammende mødre: Fordelingen av duloksetin ble studert hos 6 diegivende kvinner som var minst 12 uker post-partum. Duloksetin kan spores i brystmelk, og steady-state konsentrasjoner i brystmelk er omtrent en fjerdedel av plasmakonsentrasjonen. Duloksetinmengden i brystmelk er omtrent 7 µg/dag ved en dosering på 40 mg to ganger daglig. Laktasjon påvirker ikke farmakokinetikken til duloksetin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Duloksetin var ikke genotoksisk i en rekke standardtester og var ikke karsinogent hos rotter. Det er observert flerkjernede celler i lever ved fravær av andre histopatologiske endringer i karsinogenitetsstudier hos rotte. Den underliggende mekanisme og klinisk relevans er ukjent. Hunnmus som fikk duloksetin i 2 år viste økt insidens av hepatocellulære adenomer og karcinomer kun ved den høyeste dosering (144 mg/kg/dag), men disse ble betraktet å være sekundære til den mikrosomale enzyminduksjon i leveren. Relevansen av disse funn fra mus i forhold til mennesker er ukjent. Hunnrotter som fikk duloksetin (45 mg/kg/dag) før og under parring og i tidlig graviditet hadde nedsatt maternalt matinntak og kroppsvekt, avbrutt brunstsyklus, nedsatt indeks for levendefødsler og overlevelse hos avkom, samt forsinket vekst hos avkommet estimert til å være på sitt høyeste ved eksponeringsnivåer (AUC) tilsvarende maksimalt kliniske nivå. En embryotoksisitetsstudie hos kanin viste økt forekomst av kardiovaskulære- og skjelettmisdannelser ved lavere eksponeringsnivåer (AUC) enn tilsvarende maksimalt klinisk nivå. En annen studie der det ble testet på en høyere dose med et annet salt av duloksetin viste ingen misdannelser. Hos rotte framkalte duloksetin atferdsmessige bivirkninger hos avkommet i pre/postnatale toksisitetsstudier med doser under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier av unge rotter viser forbigående effekt på nevroatferd, signifikant reduksjon i kroppsvekt og fødeinntak, induksjon av leverenzymmer og forekomst av hepatocellulære vakuoler ved 45 mg/kg/dag. Generell toksisitetsprofil for duloksetin hos unge rotter var tilsvarende den for voksne rotter. NOEL (no-adverse effect level) ble satt ved 20 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Hypromellose
Hypromelloseacetatsuccinat
Sukrose
Sukkerkuler
Talkum
Titandioksid (E171)
Trietylsitrat

Kapselskall

60 mg:
Gelatin
Natriumlaurylsulfat
Titandioksid (E171)
Indigotin (E132)
Gult jernoksid, syntetisk (E172)
Edible white ink.

Edible white ink inneholder:

Titandioksid (E171)
Propylenglykol

Skjellakk
Povidon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) og polyklortrifluoretylen (PCTFE) blister, forseglet med aluminiumfolie.

ARICLAIM 60 mg er tilgjengelig i pakninger med 7, 28 og 98 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. desember 2007

Dato for siste fornyelse: 24. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E)ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG 30 MG ENTEROKAPSEL, HARD

1. LEGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 30 mg enterokapsler, harde
Duloksetin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 30 mg duloksetin (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 enterokapsler, harde
28 enterokapsler, harde
98 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/283/008 (7 enterokapsler, harde)

EU/1/04/283/009 (28 enterokapsler, harde)

EU/1/04/283/010 (98 enterokapsler, harde)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ARICLAIM 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
30 mg enterokapsel, hard**

1. LEGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 30 mg enterokapsler, harde
Duloksetin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR 60 MG ENTEROKAPSEL, HARD

1. LEGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 60 mg enterokapsler, harde
Duloksetin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 60 mg duloksetin (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 enterokapsler, harde
98 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/283/011 (28 enterokapsler, harde)

EU/1/04/283/012 (98 enterokapsler, harde)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ARICLAIM 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
60 mg enterokapsel, hard**

1. LEGEMIDLETS NAVN

ARICLAIM 60 mg enterokapsler, harde
Duloksetin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

ARICLAIM 30 mg harde enterokapsler ARICLAIM 60 mg harde enterokapsler Duloksetin (som hydroklorid)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ARICLAIM er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ARICLAIM
3. Hvordan du bruker ARICLAIM
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ARICLAIM
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. HVA ARICLAIM ER, OG HVA DET BRUKES MOT

ARICLAIM inneholder virkestoffet duloksetin. ARICLAIM øker nivået av serotonin og noradrenalin i sentralnervesystemet.

ARICLAIM brukes hos voksne for å behandle en tilstand kalt diabetisk nevropatisk smerte (ofte beskrevet som brennende, stikkende, sviende eller verkende, eller som et elektrisk sjokk. Det kan forekomme følelsetap i det aktuelle området, eller en følelse av berøring, varme, kulde eller trykk som kan gi smerte).

Hos de fleste personer med diabetisk nevropatisk smerte kan det ta noen uker før man føler seg bedre. Snakk med legen din dersom du ikke føler deg bedre etter 2 måneder.

2. Hva må du vite før du bruker ARICLAIM

Bruk IKKE ARICLAIM dersom du:

- er allergisk overfor duloksetin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har leversykdom
- har alvorlig nyresykdom
- tar, eller innenfor de siste 14 dager har vært behandlet med et annet legemiddel kjent som monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer) (se "Bruk av andre legemidler")
- tar fluvoksamin, som vanligvis brukes for å behandle depresjon, ciprofloksacin eller enoxacine, som blir brukt for å behandle noen typer infeksjoner
- tar andre legemidler som inneholder duloksetin (se "Bruk av andre legemidler")

Snakk med legen din dersom du har høyt blodtrykk eller hjertesykdom. Legen din vil avgjøre om du skal ta ARICLAIM.

Advarsler og forsiktighetsregler

Nedenfor ser du en del årsaker til at ARICLAIM muligens ikke passer for deg. Ta kontakt med legen din før du tar ARICLAIM dersom du:

- tar medisiner mot depresjon (se ”Bruk av andre legemidler sammen med ARICLAIM”)
- tar Johannesurt, et naturlegemiddel (*Hypericum perforatum*)
- har nyresykdom
- har hatt kramper tidligere
- har hatt mani
- lider av bipolar sykdom
- har problemer med øynene, for eksempel visse typer grønn stær (glaukom – økt trykk inne i øyet)
- tidligere har hatt blødningstendenser (tendens til å få blåmerker)
- er i faresonen for lave natriumnivåer (for eksempel hvis du bruker diuretika (vanndrivende), spesielt hvis du er eldre)
- samtidig blir behandlet med legemidler som kan føre til leverskade
- bruker andre legemidler som inneholder duloksetin (se ”Bruk av andre legemidler”)

ARICLAIM kan forårsake en følelse av rastløshet eller føle det umulig å sitte eller stå stille. Informer legen din dersom dette skjer med deg.

Selvordstanker og forverring av depresjon eller angst. Selv om ARICLAIM ikke er indisert for behandling av depresjon brukes virkestoffet (duloksetin) også som et antidepressivt legemiddel. Hvis man er deprimert og/eller har angst kan man enkelte ganger ha tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Disse tankene kan være økt i begynnelsen av behandling med legemidler mot depresjon, fordi det tar tid før denne typen legemidler begynner å virke, vanligvis omtrent 2 uker, men noen ganger lenger.

Det er mer sannsynlig at du kan tenke slik dersom du:

- tidligere har hatt tanker om selvmord eller å skade deg selv.
- er en ung voksen. Informasjon fra kliniske utprøvinger har vist en økt risiko for selvmordsoppførsel hos unge voksne under 25 år med psykiske lidelser som ble behandlet med et legemiddel mot depresjon.

Kontakt legen din eller reis til sykehuset umiddelbart dersom du på noe tidspunkt har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord.

Det kan være nyttig å fortelle en slektning eller nær venn at du er deprimert eller har angst, og be dem lese dette vedlegget. Du kan be dem om å fortelle deg om de synes din depresjon eller angst er blitt verre, eller om de er bekymret over forandringer i din oppførsel.

Barn og ungdom under 18 år

ARICLAIM bør ikke normalt brukes av barn og ungdom under 18 år. Du bør også vite at pasienter under 18 år har en økt risiko for bivirkninger som selvmordsforsøk, selvmordstanker og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) når de tar denne type medisiner. Legen kan likevel forskrive ARICLAIM til pasienter under 18 år dersom han/hun bestemmer at dette er til deres eget beste. Dersom legen har forskrevet ARICLAIM til en pasient under 18 år og du ønsker å diskutere dette, ta kontakt med legen. Du bør informere legen dersom noen av symptomene ovenfor utvikler eller forverrer seg dersom en pasient under 18 år tar ARICLAIM. Det er ennå ikke tilgjengelig langtids sikkerhetsdata for ARICLAIM vedrørende vekst, modning samt kognitiv- og atferdsmessig utvikling hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og ARICLAIM

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Virkestoffet i ARICLAIM, duloksetin, brukes i andre legemidler for andre sykdommer:

- depresjon, angst og urininkontinens

Det bør unngås å bruke mer enn ett slikt legemiddel om gangen. Rådfør deg med legen din om du allerede tar andre legemidler som inneholder duloksetin.

Legen din bør avgjøre om du kan ta ARICLAIM sammen med andre legemidler. **Du skal ikke starte eller avbryte en behandling, inkludert reseptfrie legemidler og naturlegemidler, før du har snakket med legen.**

Du bør også fortelle legen din dersom du bruker noe av det følgende:

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere): Du bør ikke ta ARICLAIM hvis du tar, eller nylig (innenfor de siste 14 dagene) har tatt et annet legemiddel mot depresjon kalt en monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer). Dersom du tar en MAO-hemmer sammen med en rekke forskjellige reseptpliktige legemidler, inkludert ARICLAIM, kan dette medføre alvorlige eller også livstruende bivirkninger. Du skal vente minst 14 dager etter at du har stoppet å bruke en MAO-hemmer før du starter med ARICLAIM. Du skal likedan vente minst 5 dager etter at du stoppet å bruke ARICLAIM før du begynner å ta en MAO-hemmer.

Legemidler som kan forårsake søvnighet: Dette inkluderer legemidler forskrevet av legen, som for eksempel benzodiazepiner, sterke smertestillende, antipsykotika, fenobarbital og antihistaminer.

Legemidler som øker nivået av serotonin: triptaner, tramadol, tryptofan, SSRI-legemidler (som paroksetin og fluoksetin), trisykliske legemidler (som klomipramin, amitryptilin), petidin, Johannesurt og venlafaksin. Disse typer legemidler vil øke risikoen for bivirkninger. Kontakt legen din dersom du opplever uventede symptomer hvis du tar noen av disse legemidlene sammen med ARICLAIM.

Orale antikoagulantia eller plateaggregasjonshemmere: Tabletter som virker blodfortynnende eller ved å forhindre blodet fra å koagulere. Disse legemidlene kan øke risikoen for blødning.

ARICLAIM sammen med mat, drikke og alkohol

ARICLAIM kan tas med eller uten mat. Du skal være forsiktig når du drikker alkohol samtidig som du tar ARICLAIM.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Du bør kun bruke ARICLAIM etter å ha diskutert mulige fordeler og potensiell risiko for det ufødte barnet med legen din.

Forsikre deg om at jordmoren og/eller legen din vet at du bruker ARICLAIM. Lignende legemidler (SSRIer) kan, når de er tatt under graviditet, øke sjansen for en alvorlig tilstand hos babyer som kalles persistent pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN), som gjør at babyen puster raskere og ser blålig ut. Disse symptomene kommer som regel i løpet av de første 24 timene etter at babyen er født. Ta øyeblikkelig kontakt med jordmoren og/eller legen din hvis dette skjer med din baby.

Hvis du tar ARICLAIM på slutten av svangerskapet, kan babyen din ha noen symptomer når den blir født. Disse starter vanligvis ved fødselen eller i løpet av noen få dager etter at babyen din er født. Disse symptomene inkluderer slappe muskler, skjelvninger, sitringer, spiser ikke ordentlig, vanskeligheter med å puste og kramper. Hvis babyen din har et av disse symptomene når den blir født, eller hvis du er bekymret for ditt barns helse, bør du ta kontakt med lege eller jordmor som vil kunne gi deg råd.

- Fortell legen din dersom du ammer. Det er ikke anbefalt å ta ARICLAIM mens du ammer. Rådfør deg med lege eller apotek.

Kjøring og bruk av maskiner

ARICLAIM kan gjøre at du føler deg trøtt eller svimmel. Kjør ikke bil og bruk ikke verktøy eller maskiner før du vet hvordan ARICLAIM påvirker deg.

ARICLAIM inneholder sukrose

ARICLAIM inneholder **sukrose**. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, skal du ta kontakt med legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker ARICLAIM

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

ARICLAIM er til oral bruk. Du bør svelge kapselen hel sammen med vann.

Den vanlige dosen ARICLAIM er 60 mg én gang daglig, men legen din vil forskrive den dosen som er rett for deg.

Det kan være lettere å huske å ta ARICLAIM dersom du tar legemidlet til samme tid hver dag.

Snakk med legen din om hvor lenge du skal bruke ARICLAIM. Du må ikke avslutte behandlingen med ARICLAIM eller endre dosen uten å snakke med legen din. Riktig behandling av sykdommen din er nødvendig for å hjelpe deg å bli bedre. Dersom den ikke behandles kan det hende sykdommen ikke går over eller blir mer alvorlig og vanskeligere å behandle.

Dersom du tar for mye av ARICLAIM

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart dersom du har tatt mer ARICLAIM enn legen har bestemt. Symptomer på overdose inkluderer søvnighet, koma, serotonergt syndrom (en sjelden reaksjon som kan føre til en følelse av sterk lykke, tretthet, klossethet, rastløshet, følelse av å være beruset, feber, svette eller stive muskler), kramper, oppkast og hurtig puls.

Dersom du har glemt å ta ARICLAIM

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så snart du husker det. Dersom dette er tidspunktet for neste dose skal du droppe den glemte dosen og ta en enkeltdose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Du skal ikke ta mer ARICLAIM pr dag enn det legen har bestemt.

Dersom du avbryter behandling med ARICLAIM

Selv om du føler deg bedre må du IKKE stoppe behandlingen uten å snakke med legen. Dersom legen din mener at du ikke lenger trenger ARICLAIM vil legen be deg om å redusere dosen over 2 uker. Enkelte pasienter som har brukt ARICLAIM mer enn 1 uke og brått stoppet behandlingen, har hatt symptomer som:

- svimmelhet, prikkende følelse som av nåler eller elektrisk sjokklignende følelse (særlig i hodet), søvnforstyrrelser (livaktige drømmer, mareritt, søvnproblemer), utmattethet, søvnighet, følelse av uro eller oppspilthet, engstelse, uvelhet (kvalme) eller oppkast, skjelving (risting), hodepine, muskelsmerter, følelse av å være irritert, diaré, overdreven svetting eller svimmelhet.

Disse symptomene er normalt ikke alvorlige og forsvinner innen noen få dager, men dersom du erfarer plagsomme symptomer bør du kontakte legen for råd.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene er normalt milde til moderate og forbigående etter kort tid.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

- hodepine, søvnighet
- uvelhet (kvalme), tørr munn

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- manglende matlyst
- søvnproblemer, følelse av uro, mindre sexlyst, angst, vanskelig å få eller uteblivende orgasme, uvanlige drømmer

- svimmelhet, føle seg treg, skjelving, nummenhet, inkludert nummenhet eller prikking i huden
- uklart syn
- øresus (høre lyd i øret når det ikke er noen ekstern lyd)
- følelse av hjertebank i brystkassen
- økt blodtrykk, hetetokter
- økt gjesping
- forstoppelse, diaré, magesmerter, føle seg uvel (oppkast), halsbrann eller fordøyelsesvansker, tarmgass
- økt svette, (kløende) utslett
- muskelsmerter, muskelkramper
- vannlatingsbesvær (smertefull), hyppig vannlating
- ereksjonsproblemer, ejakulasjonsforandringer
- fall (vanligst hos eldre mennesker), utmattethet
- vekttap

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- halsbetennelse som fører til hes stemme
- selvmordstanker, søvnvansker, tanngnissing eller bite tennene sammen, følelse av desorientering, mangel på motivasjon
- plutselige ufrivillige bevegelser og muskelrykninger,
- følelse av rastløshet, eller føle manglende evne til å sitte eller stå stille, nervøsitet, konsentrasjonsforstyrrelser, endret smakssans, vanskelig å kontrollere bevegelse f.eks. mangelfull koordinasjon eller ufrivillige muskelrykninger, urolige ben ("restless legs"-syndrom), dårlig søvnkvalitet
- store pupiller (det svarte midt i øyet), synsproblemer
- føle seg svimmel (vertigo), smerter i øret
- rask eller uregelmessig hjerterytme
- besvimelse, svimmelhet eller føle seg svimmel når man reiser seg opp for fort, kuldefølelse i fingre og/eller tær
- tetthet i halsen, neseblødninger
- blodig oppkast eller svart, tjæreaktig avføring (faeces), magekatarr, raping, vanskeligheter med å svelge
- leverbetennelse som kan medføre magesmerter, gulning av huden eller det hvite i øyet
- nattsvette, elveblest, kaldsvetting, lysømfintlighet, økt tendens til blåmerker
- stramme muskler, muskelkramper
- vanskelighet med eller manglende evne til å urinere, trang til å urinere om natten, trang til å urinere mer enn vanlig, redusert vannlating
- unormal menstruasjon, unormale menstruasjonsperioder, inkludert rikelige, smertefulle, uregelmessige eller langvarige blødninger, uvanlig lette eller uteblitte blødninger, smerte i testikler eller pung
- smerter i brystet, kuldefølelse, tørste, skjelving, varmfølelse, uvanlig gange
- Cymbalta kan føre til bivirkninger som du ikke er klar over, som f.eks. økning i leverenzymmer eller økning i kaliumnivået i blodet, kreatin fosfokinasenivået i blodet, blodsukkernivået eller kolesterolnivået i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- alvorlig som forårsaker pustevansker eller svimmelhet med opphovnet tunge eller lepper, allergiske reaksjoner
- nedsatt skjoldbruskkjertelaktivitet som kan gi trøtthet og vektøkning
- dehydrering, lavt natriumnivå i blodet (vanligst hos eldre mennesker; symptomene kan være å føle seg svimmel, slapp, forvirret, trøtt eller veldig søvnløs eller kaste opp eller være kvalm, mer alvorlige symptomer er at man besvimer, faller eller får anfall), tilstand med utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)
- selvmordsoppførsel, mani (hyperaktivitet, tankestorm og nedsatt søvnbehov), hallusinasjoner, føle aggresjon og sinne

- ”serotonergt syndrom” (en sjelden reaksjon som kan medføre en følelse av stor lykke, tretthet, klossethet, rastløshet, følelse av å være beruset, feber, svette eller stive muskler)
- økt trykk i øyet (glaukom)
- betennelse i munnen, lyst rødt blod i avføringen, dårlig ånde, betennelse i tykktarmen (med diaré)
- leversvikt, gulning av huden eller det hvite i øyet (gulstott)
- Stevens-Johnsons syndrom (alvorlig sykdom med blemmer i huden, munnen, øynene og genitaliene), alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i hud eller hals (angioødem)
- sammentrekning av kjevemuskelen
- unormal lukt av urinen
- menopausale symptomer, unormal produksjon av melk i brystene hos menn og kvinner

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 000 personer)

- Betennelse i blodårene i huden (kutan vaskulitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ARICLAIM

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ARICLAIM

Virkestoffet er duloksetin. Hver kapsel inneholder 30 eller 60 mg duloksetin (som hydroklorid).

Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: hypromellose, hypromelloseacetatsuccinat, sukrose, sukkerkuler, talkum, titandioksid (E 171), trietylsiratur.

(For mer informasjon om sukrose, se slutten av avsnitt 2)

Kapselskall: gelatin, natriumlaurylsulfat, titandioksid (E 171), indigotin (E 132), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172) (kun 60 mg) og Edible Green Ink (30 mg) eller Edible White Ink (60 mg).

Edible Green Ink: svart jernoksid, syntetisk (E172), gul jernoksid, syntetisk (E172), propylenglykol, skjellakk.

Edible White Ink: titandioksid (E171), propylenglykol, skjellakk, povidon.

Hvordan ARICLAIM ser ut og innholdet i pakningen:

ARICLAIM er en hard enterokapsel.

Hver kapsel ARICLAIM inneholder små kuler med virkestoff dekket av et lag som beskytter dem mot magesyre.

ARICLAIM er tilgjengelig i 2 styrker; 30 mg og 60 mg.

Kapselen på 30 mg er blå og hvit og er merket med ”30 mg” og koden ”9543”.

Kapselen på 60 mg er blå og grønn og merket med ”60 mg” og koden ”9542”.

ARICLAIM 30 mg er tilgjengelig i blisterpakninger på 7, 28 og 98 kapsler.

ARICLAIM 60 mg er tilgjengelig i blisterpakninger på 28 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Tilvirker: Lilly SA Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

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

тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

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

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6 817 280

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

España

Dista S.A.

Tel: + 34 91 623 17 32

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

France

Lilly France SAS

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

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 Latvija
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.