

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ARICLAIM 30 mg hörð sýrupolin hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 30 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hylki getur innihaldið allt að 56 mg súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hörð sýrupolin hylki.

Ógegnsett hvítt, áletrað með '30 mg' og lokað með ógegnsetju bláu loki, áletrað með '9543'.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar á útlægum taugaverkjum vegna sykursýki

ARICLAIM er ætlað fullorðnum.

Varðandi frekari upplýsingar sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur og viðhaldsskammtur er 60 mg einu sinni á dag án tillits til máltíða.

Skammtar yfir 60 mg einu sinni á dag, upp að hámarksskammti 120 mg á dag gefið í jöfnum skömmtum, hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Mikill einstaklingsmunur er á plasmabéttni duloxetins (sjá kafla 5.2). Því gætu sjúklingar með ófullnægjandi svörun á 60 mg haft gagn af hærri skammti.

Svörun við meðferðinni skal metin eftir 2 mánuði. Ólíklegt er að sjúklingar sem fá ófullnægjandi svörun í upphafi fái frekari svörun eftir þann tíma.

Endurmata skal ávinning meðferðarinnar reglulega (að minnsta kosti á þriggja mánaða fresti) (sjá kafla 5.1).

Börn

Öryggi og verkun duloxetins í meðferð við útlægum taugaverkjum vegna sykursýki hefur ekki verið rannsökuð. Engin gögn eru fyrirbyggjandi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá öldruðum sem eingöngu er byggð á aldri. Samt sem áður skal meðhöndla aldraða með varúð eins og við á um önnur lyf (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

ARICLAIM má ekki að gefa sjúklingum með lifrarsjúkdóm með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 til 80 ml/mín). ARICLAIM má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín sjá kafla 4.3).

Meðferð hætt

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar meðferð með ARICLAIM er hætt, skal skammturinn lækkaður hægt og rólega á einum til tveimur vikum til þess að minnka hættu á fráhvarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef fráhvarfseinkenni koma fram eftir að skammtur hefur verið lækkaður eða eftir að meðferð er hætt má íhuga að halda áfram meðferð á sama skammti og ávísað var áður. Í framhaldi af því getur lækningin haldið áfram að lækka skammtinn en mun hægar en áður.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

ARICLAIM á ekki nota samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum (MAO-hemlum) (sjá kafla 4.5).

Lifrarsjúkdómur með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki ætti að nota ARICLAIM samhliða fluvoxamini, ciprofloxacinu eða enoxacinu (þ.e. virkum CYP1A2 hemlum) því það veldur hækkaðri plasmabéttni duloxetins (sjá kafla 4.5).

Mikið skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín) (sjá kafla 4.4).

Ekki má hefja meðferð með ARICLAIM hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á vegna hugsanlegrar hættu á hættulegri blóðþrýstingshækkun hjá sjúklingunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðhæð og krampar

ARICLAIM skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðhæð eða sem hafa greinst með geðhvarfasýki og/eða krampa.

Ljósopsstæring

Ljósopsstæringu hefur verið lýst og tengd við duloxetin, því ætti að ávísa ARICLAIM með varúð hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting eða með þekkta hættu á bráðri þrönghornsgláku.

Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni

Hjá sumum sjúklingum hefur duloxetin verið tengt hækkun á blóðþrýstingi og klínískt marktækum háþrýstingi. Þetta getur verið vegna noraðrennvirka áhrifa duloxetins. Greint hefur verið frá tilfellum af hættulegri blóðþrýstingshækkun með duloxetini, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru með háþrýsting fyrir meðferð. Þar af leiðandi er ráðlagt að fylgjast með blóðþrýstingi sérstaklega á fyrsta mánuði meðferðar hjá sjúklingum með þekktan háþrýsting og/eða aðra hjartasjúkdóma. Nota skal duloxetin

með varúð ef aukin hjartsláttartíðni eða hækkaður blóðþrýstingur gæti stofnað ástandi sjúklings í hættu. Einnig skal nota duloxetin með varúð með öðrum lyfjum sem geta skert umbrot þess (sjá kafla 4.5). Íhuga skal annaðhvort lækun skammta eða smám saman hætta meðferð ef sjúklingar finna fyrir viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á duloxetin meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórna á skal ekki hefja meðferð með duloxetini (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Plasmaþéttni duloxetins hækkar hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi sem krefst blóðskilunar (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín). Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.3 um sjúklinga með mikið skerta nýrnastarfsemi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 um sjúklinga með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Serótónín heilkenni

Eins og með öðrum serótónvirkum efnum, getur serótónínheilkenni, sem er lífshættulegt ástand, komið fyrir við meðferð með duloxetini, einkum við samtímis meðferð með öðrum serótónvirkum efnum (þ.m.t. SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða triptönum), einum sem skerða umbrot serótóníns eins og MAO-hemlum, eða með sefandi lyfjum eða öðrum dópamínblökkum sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta komið fram sem breytingar á geði (t.d. æsingur, ofskynjun, dá), einkenni frá sjálfvirka taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), tauga- og vöðvafrávik (t.d. ofviðbrögð, vanhnitun (incoordination)) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d., ógleði, uppköst, niðurgangur).

Ef klínísk stoð er fyrir samtímis meðferð með duloxetini og öðrum serótónvirkum efnum sem geta haft áhrif á serótónvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi, er ráðlegt að fylgjast vel með sjúklingunum, einkum í upphafi meðferðar og ef skammtar eru hækkaðir.

Jóhannesarjurt

Tíðni aukaverkana getur aukist ef ARICLAIM er notað samhliða náttúruyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Þunglyndi, sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígstilburðir

Þó að ARICLAIM sé ekki ætlað til að meðhöndla þunglyndi, þá inniheldur það duloxetin, sem er einnig notað sem þunglyndislyf. Þunglyndi er tengt aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi áhætta er til staðar uns marktækur bati fæst. Fylgjast skal náið með sjúklingum uns bati fæst, því ekki er víst að batamerki sjáist á fyrstu vikum meðferðar. Almenn klínísk reynsla er að sjálfsvígsáhætta geti aukist á fyrstu batastigum. Þekkt er að sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeim sem hafa verulegar sjálfsvígshugsanir aður en meðferð er hafin er mun hættara við sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsmorðshegðun og þess vegna skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á gögnum úr klínískum lyfleysusamanburðarránsóknum á þunglyndislyfjum til meðferðar á geðsjúkdómum sýnir fram á að tilhneiging til sjálfsvígshægðunar er ríkari meðal sjúklinga, yngri en 25 ára, sem nota þunglyndislyf en þeirra sem fá lyfleysu.

Dæmi eru um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígssatferli meðan á duloxetin meðferð stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8). Læknar skulu hvetja sjúklinga til að tilkynna hvenær sem er um allar bölsýnishugsanir eða vanlíðan eða þunglyndiseinkenni. Ef sjúklingur verður æstur eða fær þunglyndiseinkenni meðan hann er á ARICLAIM meðferð skal leita eftir sértækri lækniáðstoð, þar sem þunglyndi er alvarlegur sjúkdómur. Ef ákveðið er að hefja þunglyndislyfjameðferð þá er ráðlagt að hætta smám saman á ARICLAIM (sjá kafla 4.2).

Notkun hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri

Ekki ætti að nota ARICLAIM til að meðhöndla börn og unglinga undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðan (tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árásarhneigð, mótlægi og reiði) komu oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem voru meðhöndluð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið að meðhöndla, byggt á klínískri þörf, þarf að fylgjast vandlega með því hvort sjálfsvígseinkenni koma

fram hjá sjúklingnum. Að auki skortir langtíma upplýsingar um öryggi hjá börnum og unglingum á vöxt, þroska og vitsmuna og atferlisþroska.

Blæðingar

Lýst hefur verið óeðlilegum blæðingum eins og flekkblæðingum, vefjablæðingum (purpura) og blæðingum í maga og görnum hjá sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) og serótónín/noradrenalin endurupptöku hemlum (SNRI), þar með talið duloxetín. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka blóðþynningarlyf og/eða lyf sem vitað er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. NSAIDs eða asetýlsalisýl sýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneigingu til blæðinga.

Natríumlækkun í blóði

Tilkynnt hefur verið um tilfelli natríumlækkunar í blóði þegar ARICLAIM er gefið, þar með talin tilfelli með natríumgildi í sermi undir 110 mmól/l. Natríumlækkunin gæti verið vegna truflunar á seytingu þvagstemmaþvaka (SIADH). Flest tilfelli natríumlækkunar komu fram hjá öldruðum sjúklingum sérstaklega í tengslum við nýlega sögu eða sjúkdóma sem leiða til breytinga á vökvaþvagnvægi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á natríumlækkun í blóði; eins og aldraðir, sjúklingar með skorpulífur eða vessaþurrð og sjúklingar á þvagræsilyfjameðferð.

Meðferð hætt

Fráhrarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er stöðvuð skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum fengu u.þ.b. 45% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ARICLAIM og 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu aukaverkanir þegar meðferð var hætt skyndilega. Hættan á fráhrarfseinkennum sem sjást hjá SSRI og SNRI lyfjum geta verið háð mörgum þáttum þ.á.m. lengd og skammti meðferðar og hraða skammtalækkunar. Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp í kafla 4.8. Almennt eru þessi einkenni væg eða hófleg, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum allveruleg. Þau eiga sér yfirleitt stað á fyrstu dögnum eftir að meðferð er hætt, en örsjaldan hefur verið greint frá slíkum einkennum hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt að taka skammt. Almennt séð eru þessi einkenni skammvinn og ganga venjulega til baka innan 2 vikna, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum einstaklingum (2-3 mánuði eða lengur). Þess vegna er mælt með því að þegar hætt er á duloxetín meðferð sé það gert hægt og rólega á tímabili sem spanni ekki minna en 2 vikur, allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Hvíldaróþol/skynhreyfiefirðarleysi

Notkun duloxetíns hefur verið tengd myndun hvíldaróþols, sem einkennist af huglægu óþægilegu eða tilfinnanlegu eirðarleysi og þörf á hreyfingu og einnig oft vangetu til þess að standa eða sitja kyrr. Þetta á sér oftast stað á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að auka skammta hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni.

Lyf sem innihalda duloxetín

Mismunandi lyf sem innihalda duloxetín eru fáanleg við mismunandi ábendingum (meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki, alvarlegu þunglyndi, almennri kvíðaröskun og áreynsluþvagleka). Forðast skal samhliða notkun á fleiri en einu þessara lyfja.

Lifrabólga/Aukin lifrarensím

Greint hefur verið frá lifrarskaða við notkun duloxetíns (sjá kafla 4.8), þar með talið verulegri hækkun á lifrarensímum (>10 sinnum eðlileg efri mörk), lifrabólgu og gulu. Flest tilvikin áttu sér stað á fyrstu mánuðum meðferðar. Mynstur lifrarskemmdanna var aðallega innan lifrarfrumnanna. Nota skal duloxetín með varúð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem tengjast lifrarskaða.

Súkrósi

ARICLAIM sýrupolin hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæft arfgengt frúktósa óþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-isomaltasa skort skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Monóamín oxidasa hemlar (MAO-hemlar): vegna hættu á serótónín heilkenni skal ekki nota duloxetin samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum MAO-hemlum eða innan minnst 14 dögum frá því að meðferð með MAO-hemlum var hætt. Miðað við helmingunartíma duloxetins skulu líða minnst 5 dagar frá því að meðferð með ARICLAIM var hætt áður en meðferð með MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliða notkun á ARICLAIM og sérhæfðum, afturkræfum MAO-hemlum eins og moclobemíði (sjá kafla 4.4). Sýklalyfið linezolíð er afturkræfur ósérhæfur MAO-hemill og ætti ekki að gefa sjúklingum sem fá meðferð með ARICLAIM (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hamla CYP1A2: Þar sem CYP1A2 tekur þátt í umbroti duloxetins, er líklegt að samhliða notkun duloxetins með öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetins. Fluvoxamin (100 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP1A2 hemill, lækkaði greinanlega plasma úthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og 6 faldaði AUC_{0-t}. Því ætti ekki að gefa Ariclaím samhliða öflugum CYP1A2 hemlum eins og fluvoxamini (sjá kafla 4.3).

Lyf sem verka á miðtaugakerfið: Áhættan af gjöf duloxetins samhliða öðrum lyfjum með verkun á miðtaugakerfið hefur ekki verið metin kerfisbundið nema eins og lýst er í þessum kafla. Þar af leiðandi skal gæta varúðar þegar Ariclaím er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið þar með talið áfengi og róandi lyf (t.d. benzodiazepín lyf, morfín lík lyf, sefandi lyf, phenobarbítal, andhistamín með róandi verkun).

Serótónvirk efni: Mjög sjaldgæf tilvik eru um serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI/SNRI lyf samhliða serótónvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef Ariclaím er gefið samhliða serótónvirkum efnum eins og SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eins og clomipramini og amitríptýlini, MA- hemlum eins og moclobemíði eða linezolíð, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eða triptan lyfjum, tramadoli, pethidini og tryptophani (sjá kafla 4.4).

Áhrif duloxetins á önnur lyf

Lyf sem eru umbrotin af CYP1A2: engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf teófýllíns, sem er CYP1A2 hvarfefni, þegar það var gefið samtímis duloxetini (60 mg tvisvar á dag).

Lyf umbrotin af CYP2D6: duloxetin er miðlungs öflugur CYP2D6 hemill. Þegar duloxetin var gefið í 60 mg skammti tvisvar á dag með stökum skammti af desipramíni, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst AUC desipramíns þrefalt. Samtímis gjöf duloxetins (40 mg tvisvar á dag) eykur jafnvægis AUC tolterodíns (2 mg tvisvar á dag) um 71% en hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf virka 5-hydroxy umbrotsefnisins og ekki er mælt með skammtaæðlögum. Ef ARICLAIM er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidón, þríhringlaga geðdeyfðarlyf [TCAs] svo sem nortríptýlín, amitríptýlín og ímipramín) skal það gert með varúð sérstaklega ef þau eru með þröngan lækningalegan stuðul (svo sem flekainíð, própafenón og metóprólól).

Getnaðaryarnartöflur og aðrir sterar: niðurstöður *in vitro* rannsókna sýna að duloxetin virkjar ekki ensímvirni CYP3A. Sérstakar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfjanna hafa ekki verið framkvæmdar.

Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf: Gæta skal varúðar þegar duloxetin er notað samtímis segavarnarlyfjum til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyfjum vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á blæðingum sem rekja má til milliverkunar. Hækkar á INR (*International Normalized Ratio*) gildum hafa komið fram þegar sjúklingum er gefið duloxetin samtímis warfaríni. Samhliða notkun duloxetins og warfaríns við stöðugt ástand í heilbrigðum einstaklingum í klínískri lyfjafræðirannsókn sýndi hins vegar ekki fram á marktæka breytingu á INR frá grunnlínu eða á lyfjahlvörfum R- eða S- warfaríns.

Áhrif annarra lyfja á duloxetin

Sýrubindandi lyf og H₂ blokkar: samtímis gjöf duloxetins og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum eða með famotidini hafi engin marktæk áhrif á frásogshraða eða magn duloxetins sem frásogaðist eftir inntöku 40 mg skammts.

Lyf sem virkja CYP1A2: Þýðisgreining á lyfjahvörfum hafa sýnt að reykingamenn hafa næstum 50% lægri duloxetin styrk í plasma samanborið við þá sem reykja ekki.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Duloxetin hafði ekki áhrif á frjósemi karla, augljós áhrif á konur komu aðeins fram eftir skammta sem leiddu til eiturvekana á móður.

Meðganga

Ekki eru fyrirbyggjandi neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun duloxetins hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt skaðleg áhrif á frjósemi við almenna útsetningu duloxetins (AUC) sem var lægri en mesta klínísku útsetningin (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Faraldsfræðileg gögn gefa til kynna að notkun SSRI lyfja á meðgöngu, sérstaklega á seinni hluta meðgöngu, geta aukið áhættu á þrálátum lungnaháþrýstingi hjá nýfæddum börnum (PPHN). Þó svo að engar rannsóknir hafi kannað tengsl PPHN við SNRI lyf, er ekki hægt að útiloka þessa áhættu með duloxetini þegar tekið er tillit til sambærilegrar verkunar lyfsins (serótónín endurupptökuhemill).

Eins og með önnur serótónvirk lyf er hugsanlegt að nýburinn fái fráhrarfseinkenni ef móðirin tók duloxetin skömmu fyrir fæðingu. Fráhrarfseinkenni tengd duloxetini geta meðal annars verið minnkuð vöðvaspenna, skjálfti, taugaspenna, erfiðleikar við fæðugjöf, öndunarerfiðleikar og flog. Flest tilfelli hafa komið fram annað hvort við fæðingu eða innan fárra daga frá fæðingu.

Aðeins ætti að nota ARICLAIM á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstur. Konum skal ráðlagt að láta lækinn vita ef þær verða þungaðar eða hafa í hyggju að verða þungaðar meðan á meðferð stendur.

Brjóstagjöf

Duloxetin skilst mjög lítillega út í brjóstamjólk manna, þetta er byggt á rannsóknum á 6 mjólkandi sjúklingum, sem ekki voru með barn á brjósti. Áætlaður daglegur skammtur ungbarnsins á grundvelli mg/kg er u.þ.b. 0,14% af þeim skammti sem móðirin fær (sjá kafla 5.2). Ekki er mælt með notkun ARICLAIM meðan á brjóstagjöf stendur yfir þar sem örugg notkun duloxetins hjá ungbörnum er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. ARICLAIM gæti tengst syfju og svima. Leiðbeina skal sjúklingum um að ef þeir finna fyrir syfju eða svima skuli þeir forðast verk sem gætu reynst hættuleg, svo sem að aka eða stjórna vélbúnaði.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem vart varð við hjá sjúklingum á ARICLAIM meðferð voru ógleði, höfuðverkur, munnpurrkur, svefnhöfgi og sundl. Samt sem áður voru meirihluti algengra aukaverkana vægar til miðlungs alvarlegar, þær byrjuðu venjulega skömmu eftir upphaf meðferðar og flestar höfðu tilhneigingu til að dvína, jafnvel þegar meðferð var haldið áfram.

b. Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Tafla 1 sýnir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um í almennum aukaverkanatilkynningum og sem komu fram í samanburðarrannsóknum við lyfleysu.

Tafla 1: Aukaverkanir

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$),

mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>				
		Barkakýlis-bólga		
<i>Ónæmiskerfi</i>				
			Bráðaofnæmis-viðbrögð Ofnæmis-sjúkdómar	
<i>Innkirtlar</i>				
			Skjaldvaka-brestur	
<i>Efnaskipti og næring</i>				
	Minnkuð matarlyst	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum með sykursýki)	Vessapurrð Blóðnarrúm-lækkun Óeðlileg seyting þvagstemmuvaka (SIADH) ⁶	
<i>Geðræn vandamál</i>				
	Svefnleysi Æsingur Minnkuð kynhvöt Kvíði Afbrigðileg fullnæging Afbrigðilegir draumar	Sjálfsvígs-hugleiðingar ^{5,7} , Svefntruflanir Tannagnístran Vistarfirring Sinnuleysi	Sjálfsvígs-tengd hegðan ^{5,7} Geðhæð Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði ⁴	
<i>Taugakerfi</i>				
Höfuðverkur Svefntruungi	Sundl Svefnhöfði Skjálfti Náladoði	Vöðvayökkja-krampi Hvíldaróþol ⁷ Taugaóstyrkur Athyglis-truflanir Bragðskyns-truflanir Hreyfibíllun Fótaóeirð (Restless legs syndrome) Slæm svefngæði	Serótónín heilkenni ⁶ Krampi ¹ Skynhreyfi-eirðarleysi ⁶ Utanstrýtu-einkenni ⁶	
<i>Augu</i>				

	Þokusýn	Ljósops- stæring Sjónskerðing	Gláka	
<i>Eyru og völundarhús</i>				
	Eyrnasuð ¹	Svimi Eyrnaverkur		
<i>Hjarta</i>				
	Hjartsláttar- ónot	Hraðtaktur Hjartsláttar- truflanir ofan slegils, aðallega gátta- titringur		
<i>Æðar</i>				
	Hækkaður blóðþrýstingur ³ Andlitsroði	Yfirlið ² Háþrýstingur ^{3,7} Réttstöðu- blóðþrýstings- fall ² Útlimakuldi	Hættuleg blóðþrýstings- hækkun ^{3,6}	
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>				
	Geispar	Herpingur í kverkum Blóðnasir		
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði Munnþurrkur	Hægðatregða Niðurgangur Kviðverkir Uppköst Meltingar- truflun Vindgangur	Blæðing í maga og görnum ⁷ Maga- og garnabólga Ropi Magabólga Kyngingar- tregða	Munnbólga Blóðhægðir Andremma Smásæ ristilbólga ⁹	
<i>Lifur og gall</i>				
		Lifrabólga ³ Hækkuð lifrarensím (ALT, AST, alkalískur fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabilun ⁶ Gula ⁶	
<i>Húð og undirhúð</i>				
	Aukin svitamyndun Útbrot	Nætursviti Ofsakláði Snertiofnæmi Kaldur sviti Ljósnaemi Aukin tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni ⁶ Ofsabjúgur ⁶	Æðabólga í húð
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>				
	Stoðkerfis-	Vöðvastífni	Kjálkastjarfi	

	verkir Vöðvakrampar	Vöðvakippir		
<i>Nýru og þvagfæri</i>				
	Þvaglátstregða Tíð þvaglát	Þvagteppa Þvaghik Næturmiga Ofsamiga Minnkað þvagflæði	Óeðlileg lykt af þvaginiu	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
	Ristruflun Sáðlátsröskun Sáðláts- seinkun	Blæðing í æxlunarfærum kvenna Óeðlilegar tíðablæðingar Kynlífs- vandamál Verkur í eistum	Tíðahvarfa- einkenni Mjólkurflæði Mjólkur- kveikjúblæði	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
	Dettni ⁸ Þreyta	Brjóstverkur ⁷ Einkennileg líðan Kulda- tilfinning Þorsti Kuldahrollur Lasleiki Hita- tilfinning Sérkennilegt göngulag		
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>				
	Þyngdartap	Þyngdar- aukning Hækkaður kreatín fosfókínasi í blóði Kalíum- hækkun í blóði	Hækkað kólesteról í blóði	

¹Einig hefur verið greint frá tilfellum af krömpum og eyrnasuði að meðferð lokinni.

²Greint hefur verið frá réttstöðublóðþrýstingsfalli og yfiriði sérstaklega við upphaf meðferðar.

³Sjá kafla 4.4.

⁴Greint hefur verið frá tilfellum af árásarhneigð og reiði, einkum við upphaf meðferðar eða eftir að meðferð lýkur.

⁵Greint hefur verið frá sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstengdri hegðun meðan á duloxetin meðferð stendur eða stuttu eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

⁶Áætluð tíðni út frá aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu sem ekki hafa sést í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

⁷Ekki tölfærðilega marktækur munur miðað við lyfleysu.

⁸Dettni var algengari hjá öldruðum (≥ 65 ára).

⁹Áætluð tíðni út frá heildargögnum úr klínískum rannsóknum.

c. Lýsing á völdum aukaverkunar

Algengt er að fráhrarfseinkenni komi fram þegar hætt er að taka duloxetin (sérstaklega ef hætt er skyndilega). Algengast er að greint sé frá sundli, skyntruflunum (þar með talið náladofa eða tilfinningu um raflost, sérstaklega í höfði), svefntruflunum (þ.m.t. svefnleysi og ofsalegum draumum), þreytu, svefndrunga, geðæsingi eða kvíða, ógleði og/eða uppköstum, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgangi, ofsvita og svima.

Almennt gildir um sérhæfða serótónín endurupptöku hemla (SSRI lyf) og serótónín/noradrenalín endurupptöku hemla (SNRI lyf) að þessi einkenni eru væg eða hófleg og skammvinn, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum alvarleg og/eða langvinn. Þess vegna er mælt með lækun skammta hægt og rólega þegar duloxetin meðferðin er ekki lengur talin nauðsynleg (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lítil en tölfærðilega marktæk hækkun á fastandi blóðsykri kom fram í 12 vikna bráðafasa í þremur klínískum rannsóknum á duloxetini hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki sem meðhöndlaðir voru með duloxetini. HbA_{1c} gildi voru stöðug bæði hjá sjúklingum meðhöndluðum með duloxetini og lyfleysu. Í framlengdum fasa rannsóknanna, sem stóð í allt að 52 vikur, varð hækkun á HbA_{1c} gildum hjá bæði duloxetin hópnum og þeim sem fengu hefðbundna meðferð, en meðalhækkunin var 0,3% hærri hjá hópnum sem meðhöndlaður var með duloxetini. Það varð einnig lítil hækkun á fastandi blóðsykri og heildarkólesteróli hjá sjúklingunum sem fengu duloxetin á meðan að rannsóknargildi voru lítillega lækkuð í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Leiðrétt QT-bil með tilliti til hjartsláttartíðni hjá sjúklingum sem fengu duloxetin var ekki frábrugðið því sem sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Enginn klínískt mikilvægur munur var á QT, PR, QRS eða QTcB mælingum milli sjúklinga sem fengu duloxetin og þeirra sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Greint hefur verið frá ofskömmtnartilfellum, eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum, með duloxetin skömmtn af stærðinni 5400mg. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í blönduðum ofskömmtnartilvikum, en einnig með duloxetini einu sér við u.þ.b. 1000 mg skammt. Einkenni ofskömmtnar (duloxetin eitt og sér eða með öðrum lyfjum) eru svefnhöfði, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraðtaktur.

Ekki er þekkt sértækt mótefni við duloxetini en ef serótónínheilkenni fylgir, má íhuga sértæka meðferð (svo sem cýproheptadín og/eða stjórnun á líkamshita). Haldið öndunarvegi opnum. Mælt er með vöktun á hjarta og lífsmörkum, ásamt viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Magatæning kemur til greina skömmtn eftir inntöku eða hjá sjúklingum með einkenni. Lyfjakol geta verið gagnleg til að draga úr frásogi. Duloxetin hefur stórt dreifirúmmál og því ólíklegt að notkun þvagæsilýfja, blóðskipti og blóðsíun komi að notum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkur eftir verkun: Önnur þunglyndislyf. ATC flokkur: N06AX21.

Verkunarháttur

Duloxetin er blandaður serótónín (5-HT) og noradrenalín (NA) endurupptökuhemill. Það hefur veik hamlandi áhrif á endurupptöku dópamíns en enga marktæka sækni í histamínvirka, dópamínvirka,

kólínvirka og adrenvirka viðtaka. Hjá dýrum eykur duloxetin skammtaháð utanfrumu styrk serótóníns og noradrenalíns í mismunandi hlutum heilans.

Lyfhrif

Duloxetin færði sársaukamörk í nokkrum forklínískum tauga- og bólgu verkjalíkönum í fyrra horf og deyfði verkjahegðun í líkani af viðvarandi sársauka. Talið er að duloxetin verki á sársauka vegna eflingar á fallandi sársaukahamlandi brautum (descending inhibitory pain pathways) innan miðtaugakerfisins.

Verkun og öryggi

Virgni duloxetins sem meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki var metin í 2 slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum við lyfleysu sem stóðu í 12 vikur með föstum skammti hjá fullorðnum (22 til 88 ára) sem höfðu taugaverki vegna sykursýki í að lágmarki 6 mánuði. Sjúklingar sem uppfylltu sjúkdómsskilyrði fyrir alvarlega þunglyndisröskun voru útilokaðir frá þessum rannsóknum. Aðalniðurstaða mælinga var vikulegt meðaltal af meðalsársauka á 24 klukkustundum samkvæmt 11-stiga Likert kvarða sem safnað var saman daglega í dagbók sem sjúklingar héldu.

Duloxetin 60 mg einu sinni á dag og 60 mg tvisvar á dag minnkaði marktækt sársauka samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknum. Áhrifin komu fram hjá sumum sjúklingum á fyrstu viku meðferðar. Munur á meðalbætingu milli meðferðararmanna tveggja var ekki marktækur. Að minnsta kosti 30% sársaukalækkun var skráð hjá um 65% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með duloxetini samanborið við 40% hjá lyfleysu. Sambærilegar tölur fyrir að lágmarki 50% sársaukalækkun voru 50% og 26%. Klínísk svörunartíðni (dregur úr verk um 50% eða meira) var greind eftir því hvort sjúklingar upplifðu svefnhöfga meðan á meðferð stóð eða ekki. Hjá sjúklingum sem ekki upplifðu svefnhöfga var klínísk svörunartíðni 47% hjá sjúklingum sem fengu duloxetin og 27% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Klínísk svörunartíðni hjá sjúklingum sem upplifðu svefnhöfga var 60% með duloxetini og 30% með lyfleysu. Sjúklingar sem sýndu ekki minnkun á sársauka um 30% innan 60 daga á meðferð voru ólíklegir til að ná því gildi með frekari meðferð.

Í opinni, langtíma rannsókn án samanburðar var verkjastillingu sjúklinga, sem svöruðu 8 vikna bráðameðferð með ARICLAIM 60 mg einu sinni á dag, viðhaldið í 6 mánuði til viðbótar samkvæmt stuttri verkjaskrá (Brief Pain Inventory (BPI)) sem mælir meðaltals sársauka yfir 24 klukkustundir.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ARICLAIM hjá öllum undirhópum barna með alvarlega þunglyndisröskun, útlæga taugaverki vegna sykursýki og almenna kvíðaröskun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Duloxetin er gefið sem ein handhverfa. Duloxetin er mikið umbrotið af mörgum oxunar ensímum (CYP1A2 og hinu margbreytilega CYP2D6) og síðan samtengt. Einstaklingsbundin lyfjahvörf duloxetins eru mjög breytileg (almennt 50-60%), að hluta til vegna kyns, aldurs, reykinga og mismunandi umbrotsvirkni CYP2D6.

Frásög: Duloxetin frásogast vel eftir inntöku með C_{max} 6 tímum eftir inntöku. Heildaraðgengi duloxetins eftir inntöku er á bilinu frá 32% til 80% (meðaltal 50%). Matur lengir tímann sem tekur að ná hámarksþéttni úr 6 í 10 tíma og hefur lítilsháttar áhrif til lækkunar magnsins sem frásogast (um 11%). Þessar breytingar hafa enga klínísku þýðingu.

Dreifing: Duloxetin er um 96% bundið plasmapróteinum í mönnum. Duloxetin binst bæði albúminu og alfa-1 súru glýkópróteini. Próteinbinding er hvorki háð skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot: Duloxetin er mikið umbrotið og umbrotsefnin eru að mestu skilin út með þvagi. Bæði cýtókrom P450-2D6 og 1A2 hvetja myndun tveggja meginumbrotsefnanna, sem eru glúkúróníðsamtengingar af 4-hýdroxý duloxetini og súlfatsamtengingar af 5-hýdroxý,6-methoxý duloxetini. Umbrotsefni duloxetins í blóði eru talin óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro*

rannsóknunum. Lyfjahvörf duloxetins hjá sjúklingum með hæg umbrot með tilliti til CYP2D6 hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að plasmagildi duloxetins séu hærri hjá þessum sjúklingum.

Brotthvarf: Helmingunartími brotthvarfs duloxetins eftir inntöku er á bilinu 8 til 17 tímar (meðaltal 12 tímar). Eftir gjöf í bláæð er plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 22 l/klst. til 46 l/klst. (meðaltal 36 l/klst.). Eftir inntöku er greinanleg plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 33 til 261 l/klst. (meðaltal 101 l/klst.).

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn: sýnt hefur verið fram á mismunandi lyfjahvörf hjá körlum og konum (greinanleg plasma úthreinsun er um það bil 50% lægri í konum). Vegna skörunar á úthreinsun réttlæta mismunandi lyfjahvörf kynjanna ekki að ráðlagt sé að nota lægri skammta fyrir konur.

Aldur: sýnt hefur verið fram á mun á lyfjahvörfum hjá ungum og öldruðum (≥ 65 ára) konum (AUC er um 25% hærri og helmingunartími er um 25% lengri hjá öldruðum), þó er hann ekki nægjanlegur til að réttlæta skammtaöðlun. Almennt er ráðlagt að gæta skal varúðar við meðhöndlun aldraðra (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi: sjúklingar í skilun með lokastigs nýrnabilun höfðu tvöfalt hærri duloxetin C_{max} og AUC gildi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Upplýsingar um lyfjahvörf duloxetins eru takmarkaðar hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarástarfsemi: miðlungs alvarlegur lifrarsjúkdómur (Child Pugh Class B) hefur áhrif á lyfjahvörf duloxetins. Greinanleg plasma úthreinsun duloxetins var 79% minni og greinanlegur helmingunartími útskilnaðar 2,3 sinnum lengri og AUC var 3,7 sinnum meira hjá sjúklingum með miðlungs alvarlegan lifrarsjúkdóm samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf duloxetins og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga eða alvarlega skerta lifrarástarfsemi.

Mæður með barn á brjósti: Losun duloxetins var rannsökuð í 6 konum með börn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Duloxetin finnst í brjóstamjólk og stöðug þétni í brjóstamjólk er um fjórðungur þess sem finnst í plasma. Magn duloxetins í brjóstamjólk er u.þ.b. 7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ þegar 40 mg eru tekin tvisvar á dag. Mjólkurmyndun hafði ekki áhrif á lyfjahvörf duloxetins.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Duloxetin olli ekki skemmdum á erfðaeefni í hefðbundnum rannsóknum og var ekki krabbameinsvaldandi í rottum. Fjölkjarna frumur fundust í lifur án annarra vefjameinafræðilegra breytinga í rannsókni á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Undirliggjandi verkunarháttur og klínískt gildi eru óþekkt. Kvenkyns mýs sem fengu duloxetin í 2 ár höfðu hækkað nýgengi lifrarfrumukirtisæxlis og þekjuvefskrabbameins, en eingöngu við háa skammta (144 mg/kg/dag) og voru æxlin talin stafa af hækkuðum lifrarfrymisagnarensímum. Þýðing þessara mýsagagna fyrir menn er óþekkt. Kvenkyns rottur sem fengu duloxetin (45 mg/kg/dag) fyrir mökun, á mökunartíma og snemma á meðgöngutíma borðuðu minna á meðgöngu og voru léttari, höfðu raskanir á tíðahring, eignuðust færri lifandi afkvæmi sem höfðu minni lífslíkur og afkvæmin uxu hægar við almenna útsetningu sem er talin vera að mestu við hámarks klínísku útsetningu (AUC). Í rannsókn á eiturvefunum á fósturvísu hjá kaninum, fannst hækkuð tíðni hjarta- og æðavanskapana og beinavanskapana við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC). Ekki varð vart við vanskapanir í annarri rannsókn þar sem gefnir voru hærri skammtar af öðru salti duloxetins. Rannsóknir á eituráhrifum í rottum fyrir og eftir fæðingu sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC).

Rannsóknir á ungum rottum sýna skammvinn áhrif á taugaatferli ásamt verulega minnkaðri líkamsþyngd og fæðuinntöku, virkjun lifrarensíma, frymisbólumyndun (vacuolation) í lifrarfrumum við 45 mg/kg/dag. Almennar eitrunarupplýsingar um duloxetin hjá ungum rottum voru svipaðar og hjá fullorðnum rottum. Stig þar sem engra aukaverkana verður vart var áætlað 20 mg/kg/dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Hýprómellósi

Hýprómellósa asetat súkkínat

Súkrósi

Sykur perlur

Talkúm

Títandíoxíð (E171)

Trietýl sítrat

Hylkisskel:

30 mg:

Gelatína

Natríumlaurýlsúlfat

Títandíoxíð (E171)

Indígókarmín (E132)

Ætilegt grænt blek

Ætilegt grænt blek inniheldur:

Samtengt svart járnoxíð (E172)

Samtengt gult járnoxíð (E172)

Própýlenglýkól

Shellac

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð flats og innihald

Pólývínýlklóríð (PVC), pólýethýlen (PE) og pólýklórótrífluoroethýlen (PCTFE) þynnupakkningar sem er lokað með álpynnu.

ARICLAIM 30 mg fæst í 7, 28 og 98 hylkja pakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/283/008

EU/1/04/283/009

EU/1/04/283/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. ágúst 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24.júní 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

ARICLAIM 60 mg hörð sýrupolin hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hylki getur innihaldið allt að 111 mg súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hörð sýrupolin hylki.

Ógegnsætt, grænt, áletrað með '60 mg' og lokað með ógegnsæju bláu loki, áletrað með '9542'.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar á útlægum taugaverkjum vegna sykursýki.

ARICLAIM er ætlað fullorðnum.

Varðandi frekari upplýsingar sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur og viðhaldsskammtur er 60 mg einu sinni á dag án tillits til máltíða. Skammtar yfir 60 mg einu sinni á dag, upp að hámarksskammti 120 mg á dag gefið í jöfnum skömmtum hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Mikill einstaklingsmunur er á plasmabéttni duloxetins (sjá kafla 5.2). Því gætu sjúklingar með ófullnægjandi svörun á 60 mg haft gagn af hærri skammti.

Svörun við meðferðinni skal metin eftir 2 mánuði. Ólíklegt er að sjúklingar sem fá ófullnægjandi svörun í upphafi fái frekari svörun eftir þann tíma.

Endurmeta skal ávinning meðferðarinnar reglulega (að minnsta kosti á þriggja mánaða fresti) (sjá kafla 5.1).

Börn

Öryggi og verkun duloxetins í meðferð við útlægum taugaverkjum vegna sykursýki hefur ekki verið rannsökuð. Engin gögn eru fyrirliggjandi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá öldruðum sem eingöngu er byggð á aldri. Samt sem áður skal meðhöndla aldraða með varúð eins og við á um önnur lyf (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

ARICLAIM má ekki að gefa sjúklingum með lifrarsjúkdóm með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 til 80 ml/mín). ARICLAIM má ekki gefa sjúklingum með alvarlega, skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín sjá kafla 4.3).

Meðferð hætt

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar meðferð með ARICLAIM er hætt, skal skammturinn lækkaður hægt og rólega á einum til tveimur vikum til þess að minnka hættu á fráhvarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef fráhvarfseinkenni koma fram eftir að skammtur hefur verið lækkaður eða eftir að meðferð er hætt má íhuga að halda áfram meðferð á sama skammti og ávísað var áður. Í framhaldi af því getur lækinn haldið áfram að lækka skammtinn en mun hæggar en áður.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

ARICLAIM á ekki nota samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum monóamín oxidasa hemlum (MAO-hemlum) (sjá kafla 4.5).

Lifrarsjúkdómur með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki ætti að nota ARICLAIM samhliða fluvoxamíni, ciprofloxacíni eða enoxacíni (þ.e. virkum CYP1A2 hemlum) því það veldur hækkaðri plasmabætti duloxetins (sjá kafla 4.5).

Mikið skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín) (sjá kafla 4.4).

Ekki má hefja meðferð með ARICLAIM hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á vegna hugsanlegrar hættu á hættulegri blóðþrýstingshækkun hjá sjúklingunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðhæð og krampar

ARICLAIM skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðhæð eða sem hafa greinst með geðhvarfasýki og/eða krampa.

Ljósoppsstæring

Ljósoppsstæringu hefur verið lýst og tengd við duloxetin, því ætti að ávísa ARICLAIM með varúð hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting eða með þekkta hættu á bráðri þrönghornsgláku.

Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni

Hjá sumum sjúklingum hefur duloxetin verið tengt hækkun á blóðþrýstingi og klínískt marktækum háþrýstingi. Þetta getur verið vegna noraðrennvirka áhrifa duloxetins. Greint hefur verið frá tilfellum af hættulegri blóðþrýstingshækkun með duloxetini, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru með háþrýsting fyrir meðferð. Þar af leiðandi er ráðlagt að fylgjast með blóðþrýstingi sérstaklega á fyrsta mánuði meðferðar hjá sjúklingum með þekkta háþrýsting og/eða aðra hjartasjúkdóma. Nota skal duloxetin með varúð ef aukin hjartsláttartíðni eða hækkaður blóðþrýstingur gæti stofnað ástandi sjúklings í hættu. Einnig skal nota duloxetin með varúð með öðrum lyfjum sem geta skert umbrot þess (sjá kafla 4.5). Íhuga skal annaðhvort lækun skammta eða smám saman hætta meðferð ef sjúklingar finna fyrir

viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á duloxetin meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórna á skal ekki hefja meðferð með duloxetini (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Plasmaþéttni duloxetins hækkar hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi sem krefst blóðskilunar (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín). Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.3 um sjúklinga með mikið skerta nýrnastarfsemi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 um sjúklinga með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Serótónínheilkenni

Eins og við á um önnur serótónvirk efni, getur serótónínheilkenni verið lífshættulegt ástand og getur komið fram við meðferð með duloxetini, einkum við samtímis meðferð með öðrum serótónvirkum efnum (þ.m.t. SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða triptönum), efnum sem hemja umbrot serótóníns eins og MAO-hemlum, eða með geðlyfjum eða öðrum dópamínblökkum sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta komið fram sem breytingar á geði (t.d. æsingur, ófskynjun, dá), einkenni frá sjálfvirka taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti, tauga- og vöðvafrávik (t.d. ofviðbrögð, vanhnitun (incoordination)) og/eða einkenni frá melungarfærum (t.d., ógleði, uppköst, niðurgangur).

Ef taka á klíniska ábyrgð á sjúklingum sem fá samtímis meðferð með duloxetini og öðrum serótónvirkum efnum sem geta haft áhrif á serótónvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi, er ráðlegt að fylgjast vel með sjúklingunum, einkum í upphafi meðferðar og ef skammtar eru hækkaðir.

Jóhannesarjurt

Tíðni aukaverkana getur aukist ef ARICLAIM er notað samhliða náttúrulegum efnum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Þunglyndi, sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígstilburðir

Þó að ARICLAIM sé ekki ætlað til að meðhöndla þunglyndi, þá inniheldur það duloxetin, sem er einnig notað sem þunglyndislyf. Þunglyndi er tengt aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi áhætta er til staðar uns marktækur bati fæst. Fylgjast skal náið með sjúklingum uns bati fæst, því ekki er víst að batamerki sjáist á fyrstu vikum meðferðar. Almenn klínísk reynsla er að sjálfsvígsáhætta geti aukist á fyrstu batastigum. Þekkt er að sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeim sem hafa verulegar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð er hafin er mun hættara við sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsmorðshegðun og þess vegna skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á gögnum úr klínískum lyfleysusamanburðarránsóknum á þunglyndislyfjum til meðferðar á geðsjúkdómum sýnir fram á að tilhneiging til sjálfsvígshegðunar er ríkari meðal sjúklinga, yngri en 25 ára, sem nota þunglyndislyf en þeirra sem fá lyfleysu.

Dæmi eru um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígssatferli meðan á duloxetin meðferð stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8). Læknar skulu hvetja sjúklinga til að tilkynna hvenær sem er um allar bölsýnishugsanir eða vanlíðan eða þunglyndiseinkenni. Ef sjúklingur verður æstur eða fær þunglyndiseinkenni meðan hann er á ARICLAIM meðferð skal leita eftir sértækri lækniáðstoð, þar sem þunglyndi er alvarlegur sjúkdómur. Ef ákveðið er að hefja þunglyndislyfjameðferð þá er ráðlagt að hætta smám saman á ARICLAIM (sjá kafla 4.2).

Notkun hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri

Ekki ætti að nota ARICLAIM til að meðhöndla börn og unglinga undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðan (tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árársarhneigð, mótprói og reiði) komu oftast fram í klínískum ránsóknum hjá börnum og unglingum sem voru meðhöndluð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið að meðhöndla, byggt á klínískri þörf, þarf að fylgjast vandlega með því hvort sjálfsvígseinkenni koma fram hjá sjúklingnum. Að auki skortir langtíma upplýsingar um öryggi hjá börnum og unglingum á vöxt, þroska og vitsmuna og atferlisþroska.

Blæðingar

Lýst hefur verið óeðlilegum blæðingum eins og flekkblæðingum, vefjablæðingum (purpura) og blæðingum í maga og görnum hjá sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) og serótónín/noradrenálín endurupptöku hemlum (SNRI), þar með talið duloxetín. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka blóðþynningarlyf og/eða lyf sem vitað er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. NSAIDs eða asetýlsalisýl sýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneigingu til blæðinga.

Natríumlækkun í blóði

Tilkynnt hefur verið um tilfelli natríumlækkunar í blóði þegar ARICLAIM er gefið, þar með talin tilfelli með natríumgildi í sermi undir 110 mmól/l. Natríumlækkunin gæti verið vegna truflunar á seytingu þvagstemma vaka (SIADH). Flest tilfelli natríumlækkunar komu fram hjá öldruðum sjúklingum sérstaklega í tengslum við nýlega sögu eða sjúkdóma sem leiða til breytinga á vökvajafnvægi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á natríumlækkun í blóði, eins og aldraðir, sjúklingar með skorpulífur eða vessaþurrð og sjúklingar á þvagræsilyfjameðferð.

Meðferð hætt

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er stöðvuð skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum fengu u.þ.b. 45% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með ARICLAIM og 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu aukaverkanir þegar meðferð var hætt skyndilega. Hættan á fráhvarfseinkennum sem sjást hjá SSRI og SNRI lyfjum geta verið háð mörgum þáttum þ.á.m. lengd og skammti meðferðar og hraða skammtalækkunar. Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp í kafla 4.8. Almennt eru þessi einkenni væg eða hófleg, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum allveruleg. Þau eiga sér yfirleitt stað á fyrstu dögnum eftir að meðferð er hætt, en örsjaldan hefur verið greint frá slíkuminkennum hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt að taka skammt. Almennt séð eru þessi einkenni skamnvinn og ganga venjulega til baka innan 2 vikna, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum einstaklingum (2-3 mánuði eða lengur). Þess vegna er mælt með því að þegar hætt er á duloxetín meðferð sé það gert hægt og rólega á tímabili sem spanni ekki minna en 2 vikur, allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Hvíldaróþol/skynhreyfiefirðarleysi

Notkun duloxetíns hefur verið tengd myndun hvíldaróþols, sem einkennist af huglægu óþægilegu eða tilfinnanlegu eirðarleysi og þörf á hreyfingu og einnig oft vangetu til þess að standa eða sitja kyrr. Þetta á sér oftast stað á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að auka skammta hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni.

Lyf sem innihalda duloxetín

Mismunandi lyf sem innihalda duloxetín eru fáanleg við mismunandi ábendingum (meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki, alvarlegu þunglyndi, almennri kvíðaröskun og áreynsluþvagleka). Forðast skal samhliða notkun á fleiri en einu þessara lyfja.

Lifrabólga/Aukin líf arensím

Greint hefur verið frá lifrarskaða við notkun duloxetíns (sjá kafla 4.8), þar með talið verulegri hækkun á lifrarensínum (>10 sinnum eðlileg efri mörk), lifrabólgu og gulu. Flest tilvikin áttu sér stað á fyrstu mánuðum meðferðar. Mynstur lifrarskemmdanna var aðallega innan lifrarfrumnanna. Nota skal duloxetín með varúð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem tengjast lifrarskaða.

Súkrósi

ARICLAIM sýrupolin hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæft arfgengt frúktósa óþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-isomaltasa skort skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Monóamín oxidasa hemlar (MAO-hemlar): vegna hættu á serótónín heilkenni skal ekki nota duloxetín samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum MAO-hemlum eða innan minnst 14 dögum frá því að meðferð með MAO-hemlum var hætt. Miðað við helmingunartíma duloxetíns skulu líða minnst 5 dagar frá því að meðferð með ARICLAIM var hætt áður en meðferð með MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliða notkun á ARICLAIM og sérhæfðum, afturkræfum MAO-hemlum eins og moclobemíð (sjá kafla 4.4). Sýklalyfið linezolíð er afturkræfur ósérhæfður MAO-hemill og ætti ekki að gefa sjúklingum sem fá meðferð með ARICLAIM (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hamla CYP1A2: Þar sem CYP1A2 tekur þátt í umbroti duloxetins, er líklegt að samhliða notkun duloxetins með öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetins. Fluvoxamin (100 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP1A2 hemill, lækkaði greinanlega plasma úthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og 6 faldaði AUC_{0-t} . Því ætti ekki að gefa ARICLAIM samhliða öflugum CYP1A2 hemlum eins og fluvoxamini (sjá kafla 4.3).

Lyf sem verka á miðtaugakerfið: Áhættan af gjöf duloxetins samhliða öðrum lyfjum með verkun á miðtaugakerfið hefur ekki verið metin kerfisbundið nema eins og lýst er í þessum kafla. Þar af leiðandi skal gæta varúðar þegar ARICLAIM er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið þar með talið áfengi og róandi lyf (t.d. benzodiazepín lyf, morfínlik lyf, sefandi lyf, phenobarbital, andhistamín með róandi verkun).

Serótónvirk efni: mjög sjaldgæf dæmi eru um serótónín heilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI/SNRI lyf samhliða serótónvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef Ariclain er gefið samhliða serótónvirkum efnum eins og SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eins og clomipramini og amitriptylini, MAO-hemlum eins og moclobemíð eða linezolíð, Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eða triptan lyfjum, tramadoli, pethidini og tryptophani (sjá kafla 4.4).

Áhrif duloxetins á önnur lyf

Lyf sem eru umbrotin af CYP1A2: engin marktæk áhrif á lyfjahvörf teófýllíns, sem er CYP1A2 hvarfefni, þegar það var gefið samtímis duloxetini (60 mg tvisvar á dag).

Lyf umbrotin af CYP2D6: duloxetin er miðlungs öflugur CYP2D6 hemill. Þegar duloxetin var gefið í 60 mg skammti tvisvar á dag með stökum skammti af desipramíni, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst AUC desipramíns þrefalt. Samtímis gjöf duloxetins (40 mg tvisvar á dag) eykur jafnvægis AUC tolterodins (2 mg tvisvar á dag) um 71% en hefur ekki áhrif á lyfjahvörf virka 5-hydroxy umbrotsefnisins og ekki er mælt með skammtaöðlun. Ef ARICLAIM er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidón, þríhringlaga geðdeyfðarlyf [TCAs] svo sem nortriptylín, amitriptylín og ímipramín) skal það gert með varúð sérstaklega ef þau eru með þröngan lækningalegan stuðul (svo sem fílekainíð, própafenón og metóprólól).

Getnaðarvarnartöflur og aðrir sterar: niðurstöður *in vitro* rannsókna sýna að duloxetin virkjar ekki ensímvirkni CYP3A. Sérstakar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfjanna hafa ekki verið framkvæmdar.

Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf: Gæta skal varúðar þegar duloxetin er notað samtímis segavarnarlyfjum til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyfjum vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á blæðingum sem rekja má til milliverkunar. Hækkar á INR (*International Normalized Ratio*) gildum hafa komið fram þegar sjúklingum er gefið duloxetin samtímis warfaríni. Samhliða notkun duloxetins og warfaríns við stöðugt ástand í heilbrigðum einstaklingum í klínískri lyfjafræðirannsókn sýndi hins vegar ekki fram á marktæka breytingu á INR frá grunnlínu eða á lyfjahvörfum R- eða S- warfaríns.

Áhrif annarra lyfja á duloxetin

Sýrubindandi lyf og H2 blokkar: samtímis gjöf duloxetins og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum eða með famotidini hafi engin marktæk áhrif á frásogshraða eða magn duloxetins sem frásogaðist eftir inntöku 40 mg skammts.

Lyf sem hamla CYP1A2: Þar sem CYP1A2 tekur þátt í umbroti duloxetins, er líklegt að samhliða notkun duloxetins með öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetins. Fluvoxamin (100 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP1A2 hemill, lækkaði greinanlega plasma úthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og 6 faldaði AUC_{0-t} . Því ætti ekki að gefa ARICLAIM samhliða öflugum CYP1A2 hemlum eins og fluvoxamini (sjá kafla 4.3).

Lyf sem virkja CYP1A2: Þýðisgreining á lyfjahvörfum hafa sýnt að reykingamenn hafa næstum 50% lægri duloxetin styrk í plasma samanborið við þá sem reykja ekki.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Duloxetin hafði ekki áhrif á frjósemi karla, augljós áhrif á konur komu aðeins fram eftir skammta sem leiddu til eiturvekana á móður.

Meðganga

Ekki eru fyrirbyggjandi neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun duloxetins hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt skaðleg áhrif á frjósemi við almenna útsetningu duloxetins (AUC) sem var lægri en mesta klínísku útsetningin (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Faraldsfræðileg gögn gefa til kynna að notkun SSRI lyfja á meðgöngu, sérstaklega á seinni hluta meðgöngu, geta aukið áhættu á þrálátum lungnaháþrýstingi hjá nýfæddum börnum (PPHN). Þó svo að engar rannsóknir hafi kannað tengsl PPHN við SNRI lyf, er ekki hægt að útiloka þessa áhættu með duloxetini þegar tekið er tillit til sambærilegrar verkunar lyfsins (serótónín endurupptökuhemill).

Eins og með önnur serótónvirk lyf er hugsanlegt að nýburinn fái fráhrarfseinkenni ef móðirin tók duloxetin skömmu fyrir fæðingu. Fráhrarfseinkenni tengd duloxetini geta meðal annar verið minnkuð vöðvaspenna, skjálfti, taugaspena, erfiðleikar við fæðugjöf, öndunarerfiðleikar og flog. Flest tilfelli hafa komið fram annað hvort við fæðingu eða innan fárra daga frá fæðingu.

Aðeins ætti að nota ARICLAIM á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstur. Konum skal ráðlagt að láta lækinn vita ef þær verða þungaðar eða hafa í hyggju að verða þungaðar meðan á meðferð stendur.

Brjóstagjöf

Duloxetin skilst mjög lítillega út í brjóstamjólk manna, þetta er byggt á rannsóknum á 6 mjólkandi sjúklingum, sem ekki voru með barn á brjósti. Áætlaður daglegur skammtur ungbarnsins á grundvelli mg/kg er u.þ.b. 0,14% af þeim skammti sem móðirin fær (sjá kafla 5.2). Ekki er mælt með notkun ARICLAIM meðan á brjóstagjöf stendur yfir þar sem örugg notkun duloxetins hjá ungbörnum er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. ARICLAIM gæti tengst syfju og svima. Leiðbeina skal sjúklingum um að ef þeir finna fyrir syfju eða svima skuli þeir forðast verk sem gætu reynst hættuleg, svo sem að aka eða stjórna vélbúnaði.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem vart varð við hjá sjúklingum á ARICLAIM meðferð voru ógleði, höfuðverkur, munnpurrkur, svefnhöfgi og sundl. Samt sem áður voru meirihluti algengra aukaverkana vægar til miðlungs alvarlegar, þær byrjuðu venjulega skömmu eftir upphaf meðferðar og flestar höfðu tilhneigingu til að dvína, jafnvel þegar meðferð var haldið áfram.

b. Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Tafla 1 sýnir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um í almennum aukaverkanatilkynningum og sem komu fram í samanburðarrannsóknum við lyfleysu.

Tafla 1: Aukaverkanir

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>				
		Barkakýlis-bólga		
<i>Ónæmiskerfi</i>				
			Bráðaofnæmis-viðbrögð Ofnæmis-sjúkdómar	
<i>Innkirtlar</i>				
			Skjaldvaka-brestur	
<i>Efnaskipti og næring</i>				
	Minnkuð matarlyst	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum með sykursýki)	Vessapurð Blóðnatríum-lækkun Oeðlileg seyting Þvagstemmaþvaka (SIADH) ⁶	
<i>Geðræn vandamál</i>				
	Svefnleysi Æsingur Minnkuð kynhvöi Kvíði Aþrigðileg fyllnæging Aþrigðilegir draumar	Sjálfsvígs-hugleiðingar ^{5,7} , Svefntruflanir Tannagnístran Vistarfirring Sinnuleysi	Sjálfsvígs-tengd hegðan ^{5,7} Geðhæð Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði ⁴	
<i>Taugakerfi</i>				
Höfuðverkur Svefntruungi	Sundl Svefnhöfgi Skjálfti Náladofi	Vöðvarkrampi Hvíldaróþol ⁷ Taugaóstyrkur Athyglis-truflanir Bragðskyns-truflanir Hreyfibilun Fótaóeirð (Restless legs syndrome) Slæm	Serótónín heilkenni ⁶ Krampi ¹ Skynhreyfi-eirðarleysi ⁶ Utanstrýtu-einkenni ⁶	

		svefngæði		
<i>Augu</i>				
	Þokusýn	Ljósops- stæring Sjónskerðing	Gláka	
<i>Eyru og völungarhús</i>				
	Eyrnasuð ¹	Svimi Eyrnaverkur		
<i>Hjarta</i>				
	Hjartsláttar- ónot	Hraðtaktur Hjartsláttar- truflanir ofan slegils, aðallega gátta- titringur		
<i>Æðar</i>				
	Hækkaður blóðþrýstingur ³ Andlitsroði	Yfirlið ² Háþrýstingur ^{3,7} Réttstöðu- blóðþrýstings- fall ² Útlimakuldi	Hættuleg blóðþrýstings- hækkun ^{3,6}	
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>				
	Geispar	Herpingur í kverkum Blóðnasir		
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði Munnþurrkur	Hægðatregða Niðurgangur Kviðverkir Uppköst Meltingar- truflun Vindgangur	Blæðing í maga og görnum Maga- og garnabólga Ropi Magabólga Kyngingar- tregða	Munnbólga Blóðhægðir Andremma Smásæ- ristilbólga ⁹	
<i>Lifur og gall</i>				
		Lifrabólga ³ Hækkuð lifrarensím (ALT, AST, alkalískur fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabilun ⁶ Gula ⁶	
<i>Húð og undirhúð</i>				
	Aukin svitamyndun Útbrot	Nætursviti Ofsakláði Snertiofnæmi Kaldur sviti Ljósnaemi Aukin tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni ⁶ Ofsabjúgur ⁶	Æðabólga í húð

Stoðkerfi og stoðvefur				
	Stoðkerfis- verkir Vöðvakrampar	Vöðvastífni Vöðvakippir	Kjálkastjarfi	
Nýru og þvagfæri				
	Þvaglátstregða Tíð þvaglát	Þvagteppa Þvaghik Næturmiga Ofsamiga Minnkað þvagflæði	Óeðlileg lykt af þvagini	
Æxlunarfæri og brjóst				
	Ristruflun Sáðlátsröskun Sáðláts- seinkun	Blæðing í æxlunarfærum kvenna Óeðlilegar tíðablæðingar Kynlífs- vandamál Verkur í eistum	Tíðahvarfa- einkenni Mjólkurflæði Mjólkur- kveikjublæði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
	Dettni ⁸ Þreyta	Brjóstverkur ⁷ Einkennileg líðan Kulda- tilfinning Þorsti Kuldahrollur Lasleiki Hita- tilfinning Sérkennilegt göngulag		
Rannsóknarniðurstöður				
	Þyngdartap	Þyngdar- aukning Hækkaður kreatín fosfókínasi í blóði Kalíum- hækkun í blóði	Hækkað kólesteról í blóði	

¹Einnig hefur verið greint frá tilfellum af krömpum og eyrnasuði að meðferð lokinni.

²Greint hefur verið frá réttstöðublóðþrýstingsfalli og yfirliði sérstaklega við upphaf meðferðar.

³Sjá kafla 4.4.

⁴Greint hefur verið frá tilfellum af árásarhneigð og reiði, einkum við upphaf meðferðar eða eftir að meðferð lýkur.

⁵Greint hefur verið frá sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstengdri hegðun meðan á duloxetin meðferð stendur eða stuttu eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

⁶Áætluð tíðni út frá aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu sem ekki hafa sést í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

⁷Ekki tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu.

⁸ Dettu var algengari hjá öldruðum (≥ 65 ára).

⁹ Áætluð tíðni út frá heildargögnum úr klínískum rannsóknum.

c. Lýsing á völdum aukaverkunar

Algengt er að fráhræfseinkenni komi fram þegar hætt er að taka duloxetin (sérstaklega ef hætt er skyndilega). Algengast er að greint sé frá sundli, skyndtruflunum (þar með talið náladofa eða tilfinningu um raflost, sérstaklega í höfði), svefntruflunum (þ.m.t. svefnleysi og ofsægum draumum), þreytu, svefnþrunga, geðæsingi eða kvíða, ógleði og/eða uppköstum, skjálfta og höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgangi, ofsvita og svima.

Almennt gildir um sérhæfða serótónín endurupptöku hemla (SSRI lyf) og serótónín/noradrenálín endurupptöku hemla (SNRI lyf) að þessi einkenni eru væg eða hófleg og skammvinn, hinsvegar geta þau verið hjá sumum sjúklingum alvarleg og/eða langvinn. Þess vegna er mælt með lækun skammta hægt og rólega þegar duloxetin meðferðin er ekki lengur talin nauðsynleg (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lítil en tölfraðilega marktæk hækkun á fastandi blóðsykri kom fram í 12 vikna bráðafasa í þremur klínískum rannsóknum á duloxetini hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki sem meðhöndlaðir voru með duloxetini. HbA_{1c} gildi voru stöðug bæði hjá sjúklingum meðhöndluðum með duloxetini og lyfleysu. Í framlengdum fasa rannsóknanna, sem stóð í allt að 52 vikur, varð hækkun á HbA_{1c} gildum hjá bæði duloxetin hópnum og þeim sem fengu hefðbundna meðferð, en meðalhækkunin var 0,3% hærri hjá hópnum sem meðhöndlaður var með duloxetini. Það varð einnig lítil hækkun á fastandi blóðsykri og heildarkólesteróli hjá sjúklingunum sem fengu duloxetin á meðan að rannsóknargildi voru lítillega lækkuð í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Leiðrétt QT-bil með tilliti til hjartsláttartíðni hjá sjúklingum sem fengu duloxetin var ekki frábrugðið frá því sem sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Enginn marktækur, klínískur munur sást á QT, PR, QRS eða QTcB mælingum milli sjúklinga sem fengu duloxetin-meðferð annars vegar og lyfleysu hins vegar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Greint hefur verið frá ofskömmtnartilfellum, eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum, með duloxetin skömmtn af stærðinni 5400 mg. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í blönduðum ofskömmtnartilvikum, en einnig með duloxetini einu sér við u.þ.b. 1000 mg skammt. Einkenni ofskömmtnar (duloxetin eitt og sér eða með öðrum lyfjum) eru svefnhöfði, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraðtaktur.

Ekki er þekkt sértækt mótefni við duloxetini en ef serótónínheilkenni fylgir, má íhuga sértæka meðferð (svo sem cýpróheptadín og/eða stjórnun á líkamshita). Haldið öndunarvegi opnum. Mælt er með vöktun á hjarta og lífsmörkum, ásamt viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Magatæming kemur til greina skömmtn eftir inntöku eða hjá sjúklingum með einkenni. Lyfjakol geta verið gagnleg til að draga úr frásogi. Duloxetin hefur stórt dreifirúmmál og því ólíklegt að notkun þvagræsilyfja, blóðskipti og blóðsiun komi að notum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkur eftir verkun: Önnur þunglyndislyf. ATC flokkur: N06AX21.

Verkunarháttur

Duloxetin er blandaður serótónín (5-HT) og noradrenalin (NA) endurupptökuhemill. Það hefur veik hamlandi áhrif á endurupptöku dópamíns en enga marktæka sækni í histamínvirka, dópamínvirka, kólínvirka og adrenvirka viðtaka. Hjá dýrum eykur duloxetin skammtaháð utanfrumu styrk serótóníns og noradrenalíns í mismunandi hlutum heilans.

Lyfhrif

Duloxetin færði sársaukamörk í nokkrum forklínískum tauga- og bólgu verkjalíkönunum í fyrra horf og deyfði verkjahegðun í líkani af viðvarandi sársauka. Talið er að duloxetin verki á sársauka vegna eflingar á fallandi sársaukahamlandi brautum (descending inhibitory pain pathways) innan miðtaugakerfisins.

Verkun og öryggi

Virgni duloxetins sem meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki var metin í 2 slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum við lyfleysu sem stóðu í 12 vikur með föstum skammti hjá fullorðnum (22 til 88 ára) sem höfðu taugaverki vegna sykursýki í að lágmarki 6 mánuði. Sjúklingar sem uppfylltu sjúkdómsskilyrði fyrir alvarlega þunglyndisröskun voru útilokaðir frá þessum rannsóknum. Aðalniðurstaða mælinga var vikulegt meðaltal af meðalsársauka á 24 klukkustundum samkvæmt 11-stiga Likert kvarða sem safnað var saman daglega í dagbók sem sjúklingar héldu.

Duloxetin 60 mg einu sinni á dag og 60 mg tvisvar á dag minnkaði marktækt sársauka samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknum. Áhrifin komu fram hjá sumum sjúklingum á fyrstu viku meðferðar. Munur á meðalbætingu milli meðferðararmanna tveggja var ekki marktækur. Að minnsta kosti 30% sársaukalækkun var skráð hjá um 65% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með duloxetini samanborið við 40% hjá lyfleysu. Sambærilegar tölur fyrir að lágmarki 50% sársaukalækkun voru 50% og 26%. Klínísk svörunartíðni (dregur úr verk um 50% eða meira) var greind eftir því hvort sjúklingar upplifðu svefnhöfga meðan á meðferð stóð eða ekki. Hjá sjúklingum sem ekki upplifðu svefnhöfga var klínísk svörunartíðni 47% hjá sjúklingum sem fengu duloxetin og 27% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Klínísk svörunartíðni hjá sjúklingum sem upplifðu svefnhöfga var 60% með duloxetini og 30% með lyfleysu. Sjúklingar sem sýndu ekki minnkun á sársauka um 30% innan 60 daga á meðferð voru ólíklegir til að ná því gildi með frekari meðferð.

Í opinni, langtíma rannsókn án inngrips var verkjastillingu sjúklinga, sem svöruðu 8 vikna bráðameðferð með ARICLAIM 60 mg einu sinni á dag, viðhaldið í 6 mánuði til viðbótar samkvæmt stuttri verkjaskrá (Brief Pain Inventory (BPI)) sem mælir meðaltals sársauka yfir 24 klukkustundir.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ARICLAIM hjá öllum undirhópum barna með alvarlega þunglyndisröskun, útlæga taugaverki vegna sykursýki og almenna kvíðaröskun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Duloxetin er gefið sem ein handhverfa. Duloxetin er mikið umbrotið af mörgum oxunar ensímum (CYP1A2 og hinu margbreytilega CYP2D6) og síðan samtengt. Einstaklingsbundin lyfjahvörf duloxetins eru mjög breytileg (almennt 50-60%), að hluta til vegna kyns, aldurs, reykinga og mismunandi umbrotsvirkni CYP2D6.

Frásog: Duloxetin frásogast vel eftir inntöku með C_{max} 6 tímum eftir inntöku. Heildaraðgengi duloxetins eftir inntöku er á bilinu frá 32% til 80% (meðaltal 50%). Matur lengir tímann sem tekur að ná hámarksþéttni úr 6 í 10 tíma og hefur lítilsháttar áhrif til lækunar magnsins sem frásogast (um 11%). Þessar breytingar hafa enga klínísku þýðingu.

Dreifing: Duloxetin er um 96% bundið plasmapróteinum í mönnum. Duloxetin binst bæði albúminu og alfa-1 súru glýkópróteini. Próteinbinding er hvorki háð skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot: Duloxetine er mikið umbrotið og umbrotsefnin eru að mestu skilin út með þvagi. Bæði cýtokrómi P450-2D6 og 1A2 hvetja myndun tveggja meginumbrotsefnanna, sem eru glúkúróníðsamtengingar af 4-hýdroxý duloxetini og súlfatsamtengingar af 5-hýdroxý,6-methoxý duloxetini. Umbrotsefni duloxetins í blóði eru talin óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsóknum. Lyfjahlvörf duloxetins hjá sjúklingum með hæg umbrot með tilliti til CYP2D6 hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að plasmagildi duloxetins séu hærri hjá þessum sjúklingum.

Brotthvarf: Helmingunartími brotthvarfs duloxetins eftir inntöku er á bilinu 8 til 17 tímar (meðaltal 12 tímar). Eftir gjöf í bláæð er plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 22 l/klst. til 46 l/klst. (meðaltal 36 l/klst.). Eftir inntöku er greinanleg plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 33 til 261 l/klst. (meðaltal 101 l/klst.).

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn: sýnt hefur verið fram á mismunandi lyfjahlvörf hjá körlum og konum (greinanleg plasma úthreinsun er um það bil 50% lægri í konum). Vegna skörunar á úthreinsun réttlæta mismunandi lyfjahlvörf kynjanna ekki tillögur um að nota lægri skammta fyrir konur.

Aldur: sýnt hefur verið fram á mun á lyfjahlvörfum hjá ungum og öldruðum (≥ 65 ára) konum (AUC er um 25% herra og helmingunartími er um 25% lengri hjá öldruðum), þó er hann ekki nægjanlegur til að réttlæta skammtaöðlun. Almenn er ráðlagt að gæta skal varúðar við meðhöndlun aldraðra (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi: sjúklingar í skilun með lokastigs nýrnabilun höfðu tvöfalt herra duloxetin C_{max} og AUC gildi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Upplýsingar um lyfjahlvörf duloxetins eru takmarkaðar hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi: miðlungs alvarlegur lifrarsjúkdómur (Child Pugh Class B) hefur áhrif á lyfjahlvörf duloxetins. Greinanleg plasma úthreinsun duloxetins var 79% minni og greinanlegur helmingunartími útskilnaðar 2,3 sinnum lengri og AUC var 3,7 sinnum meira hjá sjúklingum með miðlungs alvarlegan lifrarsjúkdóm samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahlvörf duloxetins og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Mæður með barn á brjósti: Losun duloxetins var rannsökuð í 6 konum með börn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Duloxetin finnst í brjóstamjólk og stöðug þétni í brjóstamjólk er um fjórðungur þess sem finnst í plasma. Magn duloxetins í brjóstamjólk er u.þ.b. 7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ þegar 40 mg eru tekin tvisvar á dag. Mjólkurmyndun hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf duloxetins.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Duloxetin olli ekki skemmdum á erfðaefni í hefðbundnum rannsóknum og var ekki krabbameinsvaldandi í rottum. Fjölkjarna frumur fundust í lifur án annarra vefjameinafræðilegra breytinga í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Undirliggjandi verkunarháttur og klínískt gildi eru óþekkt. Kvenkyns mýs sem fengu duloxetin í 2 ár höfðu hækkað nýgengi lifrarfrumukirtilsæxlis og þekjuvefskrabbameins, en eingöngu við háa skammta (144 mg/kg/dag) og voru æxlin talin stafa af hækkuðum lifrarfrumisagnarensímum. Þýðing þessara músagagna fyrir menn er óþekkt. Kvenkyns rottur sem fengu duloxetin (45 mg/kg/dag) fyrir mökun, á mökunartíma og snemma á meðgöngutíma borðuðu minna á meðgöngu og voru léttari, höfðu raskanir á tíðahring, eignuðust færri lifandi afkvæmi sem höfðu minni lífslíkur og afkvæmin uxu hægar við almenna útsetningu sem er talin vera að mestu við hámarks klínísku útsetningu (AUC). Í rannsókn á eiturvefnum á fósturvísa hjá kaninum, fannst hækkuð tíðni hjarta- og æðavanskapanana og beinavanskapanana við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC). Ekki varð vart við vanskapanir í annarri rannsókn þar sem gefnir voru hærri skammtar af öðru salti duloxetins. Rannsóknir á eitúrahrifum í rottum fyrir og eftir fæðingu sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC).

Rannsóknir á ungum rottum sýna skammvinn áhrif á taugaatferli ásamt verulega minnkaðri líkamsþyngd og fæðuinntöku, virkjun lifrarensíma, frymisbólumyndun (vacuolation) í lifrarfrumum við 45 mg/kg/dag. Almennar eitrunarupplýsingar um duloxetin hjá ungum rottum voru svipaðar og hjá fullorðnum rottum. Stig þar sem engra aukaverkana verður vart var áætlað 20 mg/kg/dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Hýprómellósi
Hýprómellósa asetat súkkínat
Súkrósi
Sykur perlur
Talkúm
Títandíoxíð (E171)
Tríetýl sítrat

Hylkisskel:

60 mg:
Gelatina
Natríumlaurýlsúlfat
Títandíoxíð (E171)
Indígókarmín (E132)
Gult járnoxíð (E172)
Ætilegt hvítt blek

Ætilegt hvítt blek inniheldur:

Títandíoxíð (E171)
Própýlenglýkól
Shellac
Povidon

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólývínýlklóríð (PVC), pólýethýlen (PE) og pólýklórótrífluoroethýlen (PCTFE) þynnupakkningar sem er lokað með álþynnu.

ARICLAIM 60 mg fæst í 28, 98 hylkja pakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. ágúst 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. júní 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ER ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ÖSKJUR FYRIR 30 MG HÖRÐ SÝRUÐOLIN HYLKI****1. HEITI LYFS**

ARICLAIM 30 mg, hörð sýruþolin hylki
Duloxetine

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 30 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur súkrósa
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð sýruþolin hylki.
28 hörð sýruþolin hylki
98 hörð sýruþolin hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/283/008 (7 hörð sýruþolin hylki)

EU/1/04/283/009 (28 hörð sýruþolin hylki)

EU/1/04/283/010 (98 hörð sýruþolin hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ARICLAIM 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
30 mg hörð sýrupolin hylki**

1. HEITI LYFS

ARICLAIM 30 mg hörð sýrupolin hylki
Duloxetine

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ÖSKJUR FYRIR 60 MG HÖRÐ SÝRUÐOLIN HYLKI****1. HEITI LYFS**

ARICLAIM 60 mg, hörð sýruþolin hylki
Duloxetin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð sýruþolin hylki
98 hörð sýruþolin hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/283/011 (28 hörð sýruþolin hylki)

EU/1/04/283/012 (98 hörð sýruþolin hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ARICLAIM 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
60 mg hörð sýrupolin hylki**

1. HEITI LYFS

ARICLAIM 60 mg hörð sýrupolin hylki
Duloxetine

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ARICLAIM 30 mg hörð sýrubolin hylki ARICLAIM 60 mg hörð sýrubolin hylki Duloxetin (sem hýdróklóríð)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ARICLAIM og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ARICLAIM
3. Hvernig nota á ARICLAIM
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ARICLAIM
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ARICLAIM og við hverju það er notað

ARICLAIM inniheldur virka innihaldsefnið duloxetin. ARICLAIM eykur styrk serótóníns og noradrenalíns í taugakerfinu.

ARICLAIM er gefið fullorðnum einstaklingum til að meðhöndla sjúkdóm sem kallast taugaverkir vegna sykursýki (verknum er oft lýst sem sviða, sting, náladofa, leiftrandi eða þrautum eða líkt við rafstuð. Svæðið getur orðið tilfinningalaust eða þannig að snerting, hiti, kuldi eða þrýstingur geti valdið sársauka).

Hjá einstaklingum með taugaverki vegna sykursýki geta liðið nokkrar vikur áður en þeim fer að líða betur. Ræddu við lækinn ef þér er ekki farið að líða betur eftir 2 mánuði.

2. Áður en byrjað er að nota ARICLAIM

Ekki má nota ARICLAIM:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir duloxetini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- Ert með lifrarsjúkdóm
- Ert með alvarlegan nýrmasjúkdóm
- Tekur eða hefur tekið á síðustu 14 dögum, annað lyf þekkt sem mónóamín oxidasa hemill (MAO-hemill) (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða ARICLAIM“)
- Tekur fluvoxamin sem yfirleitt er notað til að meðhöndla þunglyndi, ciprofloxacin eða enoxacin sem er notað til að meðhöndla vissar sýkingar
- Tekur önnur lyf sem innihalda duloxetin (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða ARICLAIM“)

Ráðfærðu þig við lækinn þinn ef þú ert með háan blóðþrýsting eða hjartasjúkdóm. Læknirinn mun segja þér hvort þú ættir að taka ARICLAIM áfram.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftirfarandi eru ástæður sem gætu valdið því að ARICLAIM henti þér ekki. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú tekur ARICLAIM ef þú:

- Tekur önnur lyf við þunglyndi (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða ARICLAIM“)

- Tekur náttúrulyf sem inniheldur jóhannesarjurt, (Hypericum perforatum)
- Ert með nýrnasjúkdóm
- Hefur fengið krampa (flog)
- Hefur greinst með geðhæð
- Hefur greinst með geðhvarfasýki
- Hefur augneinkenni eins og sumar tegundir gláku (aukinn þrýstingur í auga)
- Hefur sögu um blæðingarhneigð (tilhneigingu til að fá marbletti)
- Átt á hættu að fá lág natríumgildi (til dæmis ef þú ert að taka þvagræsilyf, sérstaklega ef þú ert aldraður)
- Ert að nota önnur lyf sem geta valdið lifrarskaða
- Tekur önnur lyf sem innihalda duloxetin (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða ARICLAIM“)

ARICLAIM getur valdið eirðarleysisstílfirringu eða vangetu til að sitja eða standa kyrr. Þú skalt segja læknum þínum frá ef þetta gerist hjá þér.

Sjálfsvígshugsanir og ef þunglyndi eða kvíðaröskun versnar Þó að ARICLAIM sé ekki ætlað til notkunar við þunglyndi, er virka innihaldsefni þess (duloxetin) notað sem þunglyndislyf.

Ef þú ert með þunglyndi og/eða kvíðaröskun getur verið að hugsanir vakni um að valda þér skaða eða fyrirfara þér. Þessar hugsanir geta ágerst fyrst eftir að meðferð þunglyndislyfja er hafin þar sem það tekur nokkurn tíma fyrir lyfin að byrja að verka, eða yfirleitt um tvær vikur, stundum lengur.

Líklegra er að þessar hugsanir leiti á þig ef þú:

- Hefur áður leitt hugann að sjálfsvígi eða valda þér skaða.
- Ert ungur, fullorðinn einstaklingur. Upplýsingar fengnar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að aukin hætta er á sjálfsvígshæðun meðal fullorðinna einstaklinga undir 25 ára aldri sem hafa glímt við geðsjúkdóma og fengið þunglyndislyf.

Ef hugsanir vakna um að valda þér skaða eða fremja sjálfsvíg skaltu hafa sambandi við lækinn þinn eða fara á sjúkrahús þegar í stað, sama hvað hlutur er.

Þér gæti þótt það hjálpa að segja vandamanni eða vánum vini frá því að þú ert með þunglyndi eða kvíðaröskun og beðið viðkomandi um að lesa fylgiseðilinn. Þú gætir beðið þá um að segja þér frá ef þá grunar að þunglyndið eða kvíðaröskunin sé að versna eða ef þeir hafa áhyggjur af breytingum á framkomu þinni.

Börn og unglingar undir 18 ára aldri

Venjulega ætti ekki að nota ARICLAIM handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Einnig ættir þú að vita að sjúklingar undir 18 ára aldri eru í aukinni hættu á aukaverkunum eins og tilraunum til sjálfsvíga, hugleiðingum um sjálfsvíg og fjandskap (aðallega árárhneigð, mótlæsa og reiði) þegar þeir taka þennan flokk lyfja. Þrátt fyrir þetta gæti lækinn ávísað ARICLAIM handa sjúklingi undir 18 ára aldri vegna þess að hann/hún ákveður að það sé honum fyrir bestu. Ef lækinn hefur ávísað ARICLAIM handa sjúklingi undir 18 ára aldri og þú vilt ræða þetta, vinsamlegast leitið aftur til læknisins. Þú skalt upplýsa lækinn ef einhver ofantalin einkenni koma fram eða versna þegar sjúklingur undir 18 ára aldri notar ARICLAIM. Einnig hefur ekki enn verið sýnt fram á langtíma áhrif ARICLAIM í þessum aldurshópi á vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska.

Notkun annarra lyfja samhliða ARICLAIM

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

Aðalinnihaldsefni ARICLAIM, duloxetin, er notað í öðrum lyfjum við öðrum sjúkdómum:

- Þunglyndi, kvíða og þvagleka

Forðast ætti að nota fleiri en eitt þessara lyfja á sama tíma. Athugaðu hjá læknum þínum ef þú ert þegar að taka önnur lyf sem innihalda duloxetin.

Lækinn ákveður hvort þú getir tekið ARICLAIM með öðrum lyfjum. **Þú mátt ekki byrja eða hætta að taka önnur lyf án samráðs við lækinn, þar með talin lyf sem kaupa má án lyfseðils og náttúrulyf.**

Þú skalt einnig láta lækinn þinn vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi:

Mónóamín oxidasa hemlar (MAO-hemlar): Þú ættir ekki að taka ARICLAIM með MAO-hemli eða innan 14 daga eftir að meðferð er hætt með MAO-hemli, sem er annað þunglyndislyf. Sem dæmi um MAO-hemla má nefna moclobemíð (þunglyndislyf) og linezolíð (sýklalyf). Notkun MAO-hemla með mörgum lyfseðilsskyldum lyfjum, þar með talið ARICLAIM, getur valdið alvarlegum eða jafnvel lífshættulegum aukaverkunum. Þú verður að bíða í að minnsta kosti 14 daga frá því að þú hættir að taka MAO-hemil áður en þú mátt taka ARICLAIM. Einnig verða að líða minnst 5 dagar frá því að þú hættir að taka ARICLAIM áður en þú mátt hefja meðferð með MAO-hemli.

Lyf sem valda syfju: Þetta eru lyf sem lækinn ávísar þar með talið benzódíazepín, sterk verkjalyf, geðrofslyf, phenobarbital lyfog andhistamín.

Lyf sem hækka serótónín gildi: Triptan lyf, tramadol, tryptophan, SSRI lyf (svo sem paroxetin og fluoxetin), SNRI lyf (svo sem venlafaxín), þríhringlaga þunglyndislyf (svo sem clomipramín, amitriptylín), petidín, jóhannesarjurt og MAO-hemlar (svo sem moclobemíð og linezolíð). Þessi lyf auka hættuna á aukaverkunum. Ef þú verður var/vör við einhver óvenjuleg einkenni þegar þú tekur önnur lyf með ARICLAIM, skaltu hafa samband við lækinn.

Segavarnarlyf til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyf: Lyf sem þynnir blóðið eða sem kemur í veg fyrir blóðstorknun. Þessi lyf geta aukið hættuna á blæðingum.

Notkun ARICLAIM með mat, drykk eða áfengi

ARICLAIM má taka án tillits til máltíða. Gæta skal varúðar ef þú drekkur áfengi meðan á ARICLAIM meðferð stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leitaráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Láttu lækinn vita ef þú verður þunguð eða áformar að verða þunguð, á meðan þú tekur ARICLAIM. Þú ættir aðeins að nota ARICLAIM eftir að hafa rætt hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu fyrir ófætt barn þitt við lækinn þinn.

Vertu viss um að ljósmóðirin og/eða lækinn viti að þú ert að taka ARICLAIM. Sambærileg lyf (SSRI lyf) geta aukið hættu á alvarlegu ástandi hjá ungabörnum ef þau eru tekin á meðgöngu, sem kallast þrálátur lungnaháþrýstingur hjá nýfæddum börnum (PPHN). Einkennin geta verið örari andardráttur en venjulega og bláleit húð. Þessi einkenni byrja venjulega innan 24 klst. frá fæðingu barnsins. Hafðu samstundis samband við ljósmóðurina og/eða lækinn ef þessi einkenni koma fram hjá barninu þínu.

Ef þú ert að taka ARICLAIM í lok meðgöngu, getur verið að barnið þitt sé með eitthvert þessara einkenna við fæðingu. Einkennin byrja venjulega við fæðingu eða innan fárra daga eftir fæðingu. Þessi einkenni geta verið meðal annars slakir vöðvar, skjálfti, taugaspenna, fæðugjöf gengur illa, öndunarerfiðleikar og flog. Hafðu samband við lækinn eða ljósmóðurina og fáðu ráðleggingar hjá þeim ef barnið þitt er með eitthvert þessara einkenna við fæðingu eða ef þú hefur áhyggjur af heilsu barnsins.

- Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er mælt með notkun ARICLAIM meðan á brjóstgjöf stendur. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Akstur og notkun véla

ARICLAIM getur valdið syfju eða svima. Aktu hvorki né stjórnaðu tækjum eða vélum uns þú veist hvaða áhrif ARICLAIM hefur á þig.

ARICLAIM inniheldur súkrósa

ARICLAIM inniheldur **súkrósa**. Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykurgundum, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á ARICLAIM

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

ARICLAIM er til inntöku. Gleyptu hylkið í heilu lagi með glasi af vatni.

Venjulegur skammtur af ARICLAIM er 60 mg einu sinni á dag en læknirinn mun ávísa skammti sem er réttur fyrir þig.

Ef þú tekur ARICLAIM ávallt á sama tíma daglega, getur það hjálpað þér að muna eftir að taka lyfið.

Ræddu við lækinn þinn um hve lengi þú ættir að taka ARICLAIM. Hættu ekki að taka ARICLAIM og ekki breyta skammti án þess að ræða fyrst við lækinn. Mikilvægt er að meðhöndla sjúkdóminn vel til að þér líði betur. Ef hann er ekki meðhöndlaður er óvíst að ástand þitt lagist og það gæti orðið alvarlegra og erfiðara að meðhöndla það.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn af ARICLAIM

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú hefur tekið meira af ARICLAIM en læknirinn mælti fyrir um. Einkenni ofskömmtnar eru syfja, dá, serótónín heilkenni (mjög sjaldgæf aukaverkun sem getur orsakað tilfinningar eins og mjög mikla hamingjutilfinningu, syfju, klaufagang, eirðarleysi, tilfinningu eins og að vera drukkinn, hita, svitamyndun eða stífa vöðva), krampar, uppköst og hraður hjartsláttur.

Ef gleymist að taka ARICLAIM

Ef þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef þá er komið að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka einfaldan skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þú mátt ekki taka meira af ARICLAIM daglega en læknirinn mælti fyrir um.

Ef hætt er að taka ARICLAIM

EKKI HÆTTA að taka hylkin án samráðs við lækinn, jafnvel þótt þér líði betur. Ef læknirinn telur tímabært að þú hættir notkun ARICLAIM mun hann eða hún biðja þig um að minnka skammtinn smám saman á 2 vikum áður en meðferð er að öllu hætt.

Sumir sjúklingar, sem hætta skyndilega að taka ARICLAIM hafa fengið einkenni eins og:

- Sundl, náladofa eða tilfinningu um raflost (sérstaklega í höfði), svefntruflanir (skýra drauma, martraðir, svefnleysi), þreytu, syfju, eirðarleysi eða óróleika, kvíða, ógleði, uppköst, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgang, mikilli svitamyndun eða svima. Þessi einkenni eru venjulega ekki alvarleg og hverfa á fáeinum dögum, en ef þú færð einkenni sem valda þér óþægindum skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, það gerist þó ekki hjá öllum. Þessar aukaverkanir eru venjulega vægar til miðlungs alvarlegar og hverfa oft eftir nokkrar vikur.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur, syfja
- Ógleði, munnþurrkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Minnkuð matarlyst
- Svefnvandamál, uppnám, minnkuð kynhvöt, kvíði, erfiðleikar við að ná eða skortur á fullnægingu, afbrigðlegir draumar
- Sundl, silagangur, skjálfti, doði, þar með talið doði eða náladofi í húð
- Þokusýn
- Eyrnasuð (suð fyrir eyrum þó að engin hljóð berist að utan)
- Finnast hjartað banka í brjóstinu
- Hækkaður blóðþrýstingur, roði
- Geispar
- Hægðatregða, niðurgangur, kviðverkir, uppköst, brjóstsviði eða meltingartruflanir, vindgangur
- Aukin svitamyndun, útbrot (með kláða)
- Vöðvaverkir, vöðvakrampar
- Sársaukafull þvaglát, tíð þvaglát
- Risvandamál, breytingar á sáðláti
- Dettni (aðallega hjá öldruðum), þreyta
- Þyngdartap

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hálsbólga sem velur hæsi
- Sjálfsvígshugsanir, erfiðleikar við svefn, tannagnístran, vistarfíring, sinnuleysi
- Krampar og ósjálfráðar hreyfingar, óeirð eða skert geta til að sitja eða standa kyrr, taugaveiklun, athyglistruflun, breytt bragðskyn, erfiðleikar við að stjórna hreyfingum t.d. skortur á samhæfingu eða ósjálfráðar hreyfingar í vöðvum, fótaóeirð (restless legs syndrome), slæm svefngæði
- Þanin sjáöldur (stórir augasteinar), sjóntruflanir
- Svimi, eyrnaverkur
- Hraður og/eða óreglulegur hjartsláttur
- Yfirlið, sundl, svimi eða yfirlið þegar staðið er upp, kuldatilfinning í fingrum og/eða tám
- Sífni í hálsi, blóðnasir
- Blóðug uppköst eða svartar tjörukenndar hægðir, meltingartruflun, ropi, kyngingarerfiðleikar
- Bólga í lifur sem getur valdið kviðverkjum og gulnun húðar og augnhvítu
- Nætursviti, útbrot, kaldur sviti, næmi fyrir sólarljósi, aukin tilhneiging til marbletta
- Vöðvastífni, vöðvakippir
- Erfiðleikar við þvaglát eða þvaglát reynast ómöguleg, erfiðleikar við hefja þvaglát, þörf til þvagláta að nóttu til, meiri þörf til þvagláta en venjulega, minnkað þvagflæði
- Óeðlilegar blæðingar frá leggöngum, óeðlilegar tíðablæðingar að meðtöldum miklum, sársaukafullum, óreglulegum eða langvarandi tíðablæðingum, óeðlilega litlar eða engar tíðablæðingar, verkur í eistum eða pung
- Brjóstverkur, kuldatilfinning, þorsti, skjálfti, hitatilfinning, óeðlilegt göngulag
- Þyngdaraukning
- Aríclain getur valdið einkennum sem þú verður hugsanlega ekki var/vör við eins og til dæmis hækun lifrarendíma eða hækkuð gildi kalíums, creatínin fosfókínasa, sykurs eða kólesteróls í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli með bólginni tungu eða vörum, ofnæmisviðbrögð
- Minnkuð skjaldkirtilsstarfsemi sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- Þornun líkamsvefja, lág gildi natríums í blóði (aðallega hjá öldruðum, einkenni geta verið svimi, slappleiki, rugl, syfja eða mikil þreyta eða ógleði eða uppköst, alvarlegri einkenni eru yfirlið, krampar eða dettni), heilkenni óeðlilegar seytingar þvagstemmaþvaga (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone, SIADH)
- Sjálfsvígstengd hegðun, oflæti (ofvirkni, örar hugsanir og minnkuð svefnþörf), skyntruflanir, árásarhneigð og reiði

- Serótónín heilkenni (mjög sjaldgæf viðbrögð sem geta valdið mikilli hamingjukennd, svefnhöfða, klunnahætti, eirðarleysi, tilfinningu um ölvun, hita, svitamyndun eða stirðum vöðvum), krampar
- Hækkaður augnþrýstingur (gláka)
- Munnbólga, blóðugar hægðir, andremma, ristilbólga (sem veldur niðurgangi)
- Lifrabilun, gulnun húðar og gulnun hvítu í augum (gula)
- Stevens Johnson heilkenni, (alvarleg veikindi með blöðrumyndun í húð, munni, augum og kynfærum) alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þröta andliti eða hálsi (ofsabjúgur)
- Samdráttur í kjálkavöðvum
- Óeðlileg lykt af þvagini
- Einkenni tíðahvarfa, óeðlileg mjólkurframleiðsla hjá körlum og konum

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Bólga í húðæðum (æðabólga í húð)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ARICLAIM

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ARICLAIM inniheldur

- **Virka** inniheldsefnið er duloxetin.
Hvert hylki inniheldur 30 eða 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkisins: hýprómellósi, hýprómellósi asetat súkkínat, súkrósi, sykur perlur, talkúm, titandíoxíð (E171), trítýl sítrat.

(Frekari upplýsingar um súkrósa er að finna í kafla 2).

Skel hylkisins: gelatína, natríumlaurylsúlfat, titandíoxíð (E171), indígókarmín (E132), gult járnóxið (E172) (aðeins 60 mg) og ætilegt grænt blek (30 mg) eða ætilegt hvítt blek (60 mg).

Ætilegt grænt blek: Samtengt svart járnóxið (E172), samtengt gult járnóxið (E172), própýlenglýkól, shellac.

Ætilegt hvítt blek: Titandíoxíð (E171), própýlenglýkól, shellac, povidon.

Lýsing á útliti ARICLAIM og pakkningastærðir

ARICLAIM er hart sýrupolið hylki.

Hvert ARICLAIM hylki inniheldur þrjár af duloxetin hýdróklóríði sem eru húðaðar til að vernda þær fyrir magasýrum.

ARICLAIM er fáanlegt í 2 styrkleikum: 30 og 60 mg.

30 mg hylki er ógegnsætt hvítt, áletrað með '30 mg' og lokað með ógegnsæju bláu loki, áletrað með '9543'.

60 mg hylki er ógegnsætt grænt, áletrað með '60 mg' og lokað með ógegnsæju bláu loki, áletrað með '9542'.

ARICLAIM 30 mg er fáanlegt í þakningum sem innihalda 7, 28 og 98 hylki.

ARICLAIM 60 mg er fáanlegt í þakningum sem innihalda 28 og 98 hylki.

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spánn.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Lietuva

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.