

26. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Duloxetin ”Krka”, hårde enterokapsler**

**0. D.SP.NR.**

29426

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duloxetin ”Krka”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård enterokapsel indeholder 30 mg duloxetin (som duloxetin hydrochlorid).

Hver hård enterokapsel indeholder 60 mg duloxetin (som duloxetin hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: saccharose.

Hver 30 mg hård enterokapsel indeholder på til 43 mg saccharose.

Hver 60 mg hård enterokapsel indeholder på til 87 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler.

30 mg: Hvide til næsten hvide pellets i hård gelatinekapsel størrelse 3 (gennemsnitlig længde: 15,9 mm). Kapselbunden er hvid og kapseltoppen er mørkeblå. Kapselbunden er påtrykt ’30’ med sort.

60 mg: Hvide til næsten hvide pellets i hård gelatine kapsel størrelse 1 (gennemsnitlig længde: 19,4 mm). Kapselbunden er gullig grøn og kapseltoppen er mørkeblå. Kapselbunden er påtrykt ’60’ med sort.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af major depression (moderat til svær depression).

Behandling af perifære diabetiske neuropatiske smerter.

Behandling af generaliseret angst.

Duloxetin ”Krka” er indiceret til voksne.

Der henvises til pkt. 5.1 for yderligere information.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Major depression (moderat til svær depression)*

Startdosis samt den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 60 mg daglig uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg en gang daglig op til maksimal dosis på 120 mg daglig er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske forsøg. Der er dog ingen kliniske beviser for, at patienter, der ikke reagerer på den først anbefalede dosis, har gavn af dosis-optitreringer.

Terapeutisk respons på behandlingen ses sædvanligvis efter 2-4 ugers behandling.

Efter konsolidering af det antidepressive respons anbefales det at fortsætte behandlingen i adskillelige måneder for at undgå tilbagefald. Hos patienter, som responderer på duloxetin, og som tidligere gentagne gange har haft moderate til svære depressioner, bør yderligere langtidsbehandling med en dosis på 60 til 120 mg/dag overvejes.

*Generaliseret angst*

Den anbefalede startdosis til patienter med generaliseret angst er 30 mg en gang daglig med eller uden mad. Til patienter med utilstrækkeligt respons bør dosis øges til 60 mg, som er den normale vedligeholdelsesdosis til de fleste patienter.

Til patienter med samtidig moderat til svær depression er begyndelses- og vedligeholdelsesdosis 60 mg en gang daglig (se også ovenstående dosisanbefaling).

Doser op til 120 mg daglig har vist effekt og er blevet evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske forsøg. Hos patienter med utilstrækkeligt respons på 60 mg kan mulig regulering op til 90 mg eller 120 mg derfor overvejes. Dosisregulering bør baseres på klinisk respons og tolerabilitet.

Efter respons er konsolideret, tilrådes det at fortsætte i flere måneder for at undgå tilbagefald.

*Perifære diabetiske neuropatiske smerter*

Startdosis samt den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 60 mg daglig med eller uden mad. Doseringer over 60 mg en gang daglig op til maksimaldosis på 120 mg daglig i ligeligt fordelte doser er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske forsøg. Der ses store inter-individuelle variationer i plasmakoncentrationen af duloxetin (se pkt. 5.2). Derfor kan nogen patienter, der ikke responderer tilstrækkeligt på 60 mg, drage nytte af en højere dosis.

Respons på behandlingen bør evalueres efter 2 måneder. Hos patienter med utilstrækkeligt initialt respons er yderligere respons efter dette tidspunkt usandsynligt.

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

*Særlige populationer*

*Ældre*

Dosisjustering ved behandling af ældre patienter udelukkende på grund af alder anbefales ikke. Der bør dog som for al anden medicin udvises forsigtighed ved behandling af ældre, især ved behandling med Duloxetin ”Krka” 120 mg daglig for moderate til svære til moderate depressioner eller generaliseret angst, da tilgægeligt data er begrænset (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Pædiatrisk population*

Duloxetin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år til behandling moderat til svær depression på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af generaliseret angst hos pædiatriske patienter i alderen 7-17 år er ikke klarlagt. Tilgængeligt data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af perifære diabetiske neuropatiske smerter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Afbrydelse af behandling*

Pludselig afbrydelse af behandling bør undgås. Ved ophør af behandling med Duloxetin ”Krka” skal dosis gradvist reduceres over en periode på mindst en til to uger for at mindske risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved seponering kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis, men mere gradvist.

Administration

Til oral brug.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Duloxetin ”Krka” må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.5).

Leversygdomme resulterende i nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Duloxetin ”Krka” må ikke anvendes sammen med fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin (dvs. potente CYP1A2 hæmmere) idet kombinationen resulterer i forhøjet plasmakoncentration af duloxetin (se pkt. 4.5).

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

For patienter med ukontrolleret hypertension er opstart af Duloxetin ”Krka” kontraindiceret, da dette kan udsætte patienterne for en potentiel risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.4 og 4.8).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Mani og krampeanfald*

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

*Mydriasis*

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse med duloxetin, og der skal defor udvises forsigtighed ved udskrivning af Duloxetin ”Krka” til patienter med forhøjet intraokulært tryk eller til patienter med risiko for akut snævervinklet glaukom.

*Blodtryk og hjertefrekvens*

Duloxetin har været forbundet med en øgning af blodtrykket og klinisk signifikant hypertension hos nogle patienter. Dette kan skyldes duloxetins noradrenerge effekt. For duloxetin er der rapporteret tilfælde af hypertensive kriser, specielt hos patienter med eksisterende hypertension. Hos patienter med kendt hypertension og/eller anden hjertelidelse anbefales det derfor at blodtrykket monitoreres, særligt i løbet af den første måned af behandlingen. Duloxetin bør anvendes med forsigtighed til patienter, hvis tilstand kan bringes i fare ved øget hjertefrekvens eller øget blodtryk. Der bør ligeledes udvises forsigtighed, når duloxetin bruges sammen med lægemidler, der kan forringe dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos patienter, som oplever et vedvarende forhøjet blodtryk under behandling med duloxetin, bør enten reduktion af eller gradvis ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8). Hos patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling med duloxetin ikke sætte i gang (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Serotoninsyndrom/malignt neuroleptikasyndrom*

Som ved andre serotonerge lægemidler kan den potentielt livstruende tilstand serotoninsyndrom eller malignt neuroleptikasyndrom (MNS) forekomme ved behandling med duloxetin, især i kombination med andre serotonerge lægemidler (inklusiv SSRI’er, SNRI’er, tricykliske antidepressiva og triptaner), med lægemidler der hæmmer metabolismen af serotonin, f.eks. MAO-hæmmere, eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister eller med buprenorphin, som kan påvirke de serotonerge neurotransmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotoninsyndrom omfatter bl.a. ændringer i mentaltilstanden (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære afgivelser (f.eks. hyperreflexia, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkast, diarré). Serotoninsyndrom kan i sin mest alvorlige form ligne MNS, som omfatter hypertermi, muskelstivhed, forhøjede serumkreatinkinaseniveauer, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitalparametre og ændringer i mentaltilstanden.

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

*Perikum*

Bivirkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig brug af Duloxetin ”Krka” og naturlægemidler samt kosttilskud indeholdende perikum (*hypericum perforatum*).

*Selvmord*

*Moderat til svær depression og generaliseret angst*: Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, at forvolde skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede handlinger). Risikoen forbliver indtil der er signifikant remission. Da der muligvis ikke sker nogen forbedring i tilstanden i de første få uger eller mere af behandlingen, skal patienterne overvåges nøje, indtil der sker en forbedring. Det er en generel klinisk erfaring, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af behandlingen.

Andre psykiske tilstande, som Duloxetin ”Krka” anvendes til, kan ligeledes være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede handlinger. Disse tilstande kan yderligere være samtidige med moderate til svære depressioner. De samme forholdsregler, som iagttages ved behandling af patienter med moderate til svære depressioner, bør derfor tages ved behandling f patienter med andre psykiske sygdomme.

Patienter, der tidligere har udført selvmordsrelaterede handlinger, eller patienter, der før behandlingsstart har udvist en signifikant grad af selvmordsforestillinger, har større risiko for selvmordstanker eller selvmordsadfærd og bør følges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske forsøg med antidepressive lægemidler til behandling af psykiske lidelser viste en forøget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Der er blevet rapporteret tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8).

Patienter, og specielt højrisiko patienter, i medicinsk behandling bør følges nøje, især tidligt i behandlingen og efter dosisændringer. Det skal gøres klart for patienterne (og pårørende), at det er nødvendigt at være opmærksom på enhver forværring af tilstanden, selvmordsrelateret adfærd eller selvmordstanker samt usædvanlige ændringer i opførsel og straks søge lægehjælp, hvis disse symptomer viser sig.

*Perifære diabetiske neuropatiske smerter*: Som for andre lægemidler med lignende farmakologisk virkning (antidepressiva) er der blevet rapporteret isolerede tilfælde af selvmordsforestillinger og selvmordsadfærd under duloxetinbehandling eller kort tid efter behandlingsophør. Se ovenstående angående risikofaktorer for selvmord under depression. Læger bør opfordre patienter til at rapportere alle bekymrende tanker eller følelser, de måtte have på et hvilket som helst tidspunkt.

*Brug hos børn og unge under 18 år*

Duloxetin ”Krka” bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske forsøg blev selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede) hyppigere observeret hos børn og unge behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebobehandlede. Hvis der alligevel træffes beslutning om at behandle på baggrund af klinisk behov, skal patienten nøje overvåges for opdukken af selvmordssymptomer (se pkt. 5.1). Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv udvikling og adfærdsudvikling (se pkt. 4.8).

*Blødning*

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI præparater) og serotonin/nor­adrenalin­genoptage-hæmmere (SNRI præparater), herunder duloxetin. Duloxetin kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6). Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter i behandling med antikoagolantia og/eller lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen (f.eks. NSAID eller acetylsalicylsyre), og hos patienter med kendt blødningstendens.

*Hyponatriæmi*

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

*Seponering*

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

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

*Ældre*

Der er begrænset data om brug af duloxetin 120 mg til ældre patienter med moderat til svær depression eller generaliseret angst. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med maksimaldosis (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Ataksi/psykomotorisk uro*

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

*Lægemidler indeholdende duloxetin*

Duloxetin benyttes under forskellige varemærker til flere indikationer (behandling af diabetiske neuropatiske smerter, moderate til svære depressioner, generaliseret angst og stress-inkontinens).

Brug af mere end et af disse præparater samtidig bør undgås.

*Hepatitis/forhøjede leverenzymer*

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

*Seksuel dysfunktion*

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

*Saccharose*

Duloxetin ”Krka” indeholder saccharose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med fructoseintolerance, glucose-galactosemalabsorption eller invertase-isomaltasemangel bør ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere):* På grund af risikoen for serotoninsyndrom må duloxetin ikke anvendes sammen med ikke-selektive irreversible monoamin­ooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller i mindst 14 dage efter afbrudt behandling med en MAO-hæmmer. På baggrund af duloxetins halveringstid skal der gå mindst 5 dage efter endt behandling med Duloxetin ”Krka”, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se pkt. 4.3).

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

*CYP1A2-hæmmere:* Da CYP1A2 er involveret i metaboliseringen af duloxetin, vil samtidig behandling med duloxetin og potente CYP1A2-hæmmere sandsynligvis medføre højere koncentrationer af duloxetin. Fluvoxamin (100 mg én gang daligt), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasmaclearance af duloxetin med omtrent 77% og øgede AUC0-t 6 gange. Duloxetin ”Krka” bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

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

*Serotonerge lægemidler:* Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotoninsyndrom hos patienter i behandling med SSRI/SNRI præparater sammen med serotonerge lægemidler. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis Duloxetin ”Krka” anvendes sammen med serotonerge lægemidler som SSRI-præparater, SNRI-præparater, tricykliske antidepressiva som clomipramin eller amitriptylin, MAO-hæmmere som moclobemid eller linezolid, perikum (Hypericum perforatum) eller triptaner, buprenorphin, tramadol, pethidin og tryptophan (se pkt. 4.4).

*Duloxetins virkning på andre lægemidler*

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

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

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

*Antikoagulantia og antitrombotiske midler:* Der bør udvises forsigtighed, når duloxetin gives sammen med orale antikoagulantia eller antitrombotiske midler på grund af en potentiel øget risiko for blødning, der kan tilskrives en farmakodynamisk interaktion. Endvidere er der rapporteret stigning i INR-værdier, når duloxetin blev givet til patienter, der samtidigt blev behandlet med warfarin. Hos raske forsøgspersoner i et klinisk farmakologisk forsøg resulterede co-administration af duloxetin med warfarin ved steady state dog ikke i en klinisk signifikant ændring i INR fra baseline eller i farmakokinetikken af R- eller S-warfarin.

*Andre lægemidlers virkning på duloxetin*

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

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

Graviditet

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet ved systemisk indgift af duloxetin i doser (AUC) mindre end den maksimale kliniske dosis (se pkt. 5.3).

To store observationsstudier tyder ikke på, at der er en samlet øget risiko for større medfødt misdannelse (et studie fra USA, hvor 2 500 blev eksponeret for duloxetin i første trimester og et studie fra EU, hvor 1 500 blev eksponeret for duloxetin i første trimester). En analyse af specifikke misdannelser, såsom misdannelser i hjertet, viser ikke entydige resultater.

I EU-studiet var moderens eksponering for duloxetin sent i graviditeten (på ethvert tidspunkt fra 20 ugers gestationssalder til fødslen) forbundet med en øget risiko for præmatur fødsel (mindre end 2 gange, svarende til cirka 6 yderligere præmature fødsler pr. 100 kvinder behandlet med duloxetin sent i graviditeten). Størstedelen forekom mellem 35 og 36 ugers graviditet. Denne sammenhæng blev ikke set i det amerikanske studie.

I USA har observationsdata vist en øget risiko (mindre end 2 gange) for postpartum blødning efter eksponering for duloxetin inden for 1 måned inden fødslen.

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

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

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

Amning

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

a. *Resumé af sikkerhedsprofilen*

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter i behandling med duloxetin var kvalme, hovedpine, mundtørhed, søvnighed og svimmelhed. Imidlertid var størstedelen af de hyppigst forekommende bivirkninger milde til moderate, de indtrådte typisk i starten af behandlingen, og de fleste bivirkninger aftog ved fortsat behandling.

*b. Resumé af bivirkninger i tabelform*

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

*Tabel 1: Bivirkninger*

Estimeret hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ike kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | | | | |  |
|  |  | Laryngitis |  |  |  |
| *Immunsystemet* | | | | |  |
|  |  |  | Anafylaktisk reaktion,  Overfølsomhed |  |  |
| *Det endokrine system* | | | | |  |
|  |  |  | Hypotyreoidisme |  |  |
| *Metabolisme og ernæring* | | | | |  |
|  | Nedsat appetit | Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere) | Dehydrering, Hyponatriæmi, SIADH6 |  |  |
| *Psykiatriske lidelser* | | | | |  |
|  | Søvnløshed,  Uro,  Nedsat libido,  Angst,  Abnorm orgasme, Abnorme drømme | Selvmordstanker5,7, Søvnforstyrrelser, Tænderskæren, Desorientering,  Apati | Selvmordsrelateret adfærd5,7,  Mani, Hallucinationer,  Aggression og vrede4 |  |  |
| *Nervesystemet* | | | | |  |
| Hovedpine,  Søvnighed | Svimmelhed,  Letargi,  Tremor,  Paræstesier | Myoclonus,  Akatisi7,  Nervøsitet,  Koncentrationsbesvær,  Dysgeusi,  Dyskinesi,  Uro i benene,  Dårlig søvnkvalitet | Serotoninsyndrom6,  Kramper1,  Psykomotorisk uro6,  Ekstrapyrimidale symptomer6 |  |  |
| *Øjne* | | | | |  |
|  | Sløret syn | Mydriasis  Nedsat syn | Glaukom |  |  |
| *Øre og labyrint* | | | | |  |
|  | Tinnitus1 | Vertigo,  Ørepine |  |  |  |
| *Hjerte* | | | | |  |
|  | Palpitationer | Takykardi,  Supraventrikulær arrytmi hovedsagelig atrieflimren |  |  | Stresskardiomyopati  (takotsubo  kardiomyopati) |
| *Vaskulære sygdomme* | | | | |  |
|  | Forhøjet blodtryk3,  Rødmen | Synkope2,  Hypertension3,7,  Ortostatisk hypotension2,  Perifær kuldefornemmelse | Hypertensiv krise3,6 |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | | | | |  |
|  | Gaben | Sammensnøret hals,  Epistaxis | Interstitiel lungesygdom10  Eosinofil pneumoni6 |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | | | | |  |
| Kvalme,  Mundtørhed | Forstoppelse,  Diarré,  Abdominalsmerter,  Opkastning,  Dyspepsi,  Flatulens | Gastrointestinal blødning7,  Gastroenteritis,  Opstød,  Gastritis,  Dysfagi | Stomatitis,  Hæmatokeksi,  Dårlig ånde,  Mikroskopisk  kolitis9 |  |  |
| *Lever og galdeveje* | | | | |  |
|  |  | Hepatitis3,  Forhøjede leverenzymer (ALT, AST, basisk fosfatase),  Akut leverskade | Leversvigt6,  Ikterus6 |  |  |
| *Hud og subkutane væv* | | | | |  |
|  | Øget perspiration,  Hududslæt | Nattesved,  Urticaria,  Kontaktdermatitis,  Koldsved,  Lysfølsomhedsreaktioner,  Øget tendens til at få blå mærker | Stevens-Johnson syndrom6,  Angio-neurotisk ødem6 | Kutan vaskulitis |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | | | | |  |
|  | Muskolo-skeletale smerter,  Muskelspasmer | Muskelstivhed,  Muskelsitren | Trismus |  |  |
| *Nyrer og urinveje* | | | | |  |
|  | Dysuri,  Pollakisuri | Urinretention,  Besværet vandladning,  Natlig vandladning,  Polyuri,  Nedsat urinmængde | Abnorm urinlugt |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* | | | | |  |
|  | Erektil dysfunktion,  Ejakulationsforstyrrelser,  Forsinket ejakulation | Gynækologisk blødning,  Menstruationsforstyrrelser,  Seksuel dysfunktion,  Smerter i testiklerne | Menopausale symptomer,  Galaktorré,  Hyperprolaktinæmi  Postpartum blødning6 |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | | | | |  |
|  | Fald8,  Træthed | Brystsmerter7,  Generel unormal følelse,  Føler sig kold,  Tørst,  Kuldegysninger,  Utilpashed,  Varmefølelse,  Gangforstyrrelse |  |  |  |
| *Undersøgelser* | | | | |  |
|  | Vægttab | Vægtstigning,  Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet,  Forhøjet kalium i blodet | Forhøjet kolesterol i blodet |  |  |

1. Der er også rapporteret tilfælde af kramper og tinnitus efter behandlingsophør
2. Sager med ortostatisk hypotension og synkope er blevet rapporteret, særligt i behandlingsopstarten
3. Se pkt. 4.4.
4. Sager med aggression og vrede er blevet rapporteret, især tidligt i behandlingen eller efter behandlingsophør.
5. Sager med selvmordsforestillinger og selvmordsadfærd er blevet rapporteret under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).
6. Estimeret hyppighed af bivirkninger rapporteret efter markedsføring; ikke set i placebo-kontrollerede kliniske forsøg.
7. Ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo.
8. Fald var hyppigst hos ældre (*≥*65 år)
9. Estimeret hyppighed baseret på data fra alle kliniske studier.
10. Estimeret hyppighed baseret på placebokontrollerede kliniske studier.

c. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

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

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

I de 12-ugers akut fase kliniske forsøg med duloxetin hos patienter med diabetisk neuropatisk smerte, blev der observeret en lille men statistisk signifikant stigning i faste blodglucose hos duloxetinbehandlede patienter. HbA1C var stabilt hos både duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter. I forlængelsesfasen af disse forsøg, der varede op til 52 uger, var der stigninger i HbA1C både i duloxetin- og standardbehandling-grupperne, men den gennemsnitlige stigning var 0,3% større i gruppen behandlet med duloxetin. Der var også en lille stigning i faste blodglucose og i total kolesterol hos de duloxetinbehandlede patienter, mens disse laboratorieprøver viste en lille sænkning i gruppen, der modtog standardbehandling.

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

*d. Pædiatrisk population*

I alt blev 509 pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med moderat til svær depression og 241 pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med generaliseret angst behandlet med duloxetin i kliniske forsøg. Generelt lignede bivirkningsprofilen for duloxetin hos børn og unge bivirkningsprofilen hos voksne.

467 pædiatriske patienter, som blev randomiseret til behandling med duloxetin i kliniske studier, havde efter 10 uger et gennemsnitligt vægttab på 0,1 kg sammenlignet med en gennemsnitlig vægtstigning på 0,9 kg hos 353 placebobehandlede patienter. I løbet af en efterfølgende 4-6 måneders forlængelsesperiode tenderede disse patienter i gennemsnit til at genvinde deres forventede *baseline-*vægtpercentil baseret på populationsdata fra kønsmatchede jævnaldrende.

I forsøg af op til 9 måneders varighed blev der observeret et overordnet gennemsnitligt fald på 1 % i højdepercentilen (et fald på 2 % hos børn (7-11 år) og en stigning på 0,3 % hos unge (12-17 år)) hos pædiatriske patienter behandlet med duloxetin (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret tilfælde af overdosering af duloxetin, alene eller i kombination med andre lægemidler, i doser på 5 400 mg. Der er sket dødsfald, hovedsageligt med samtidig overdosering af andre lægemidler, men også med duloxetin alene i doser på omkring 1 000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter: Søvnighed, koma, serotoninsyndrom, kramper, opkastning og takykardi.

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, andre antidepressiva,

ATC-kode: N06AX21.

*Virkningsmekanisme*

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

*Farmakodynamisk virkning*

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

*Klinisk virkning og sikkerhed*

*Moderate til svære depressioner:* I et klinisk forsøgsprogram med 3 158 patienter (svarende til 1 285 patientår) blev duloxetin undersøgt mod DSM-IV kriterierne for moderate til svære depressioner. Effekten af duloxetin er vist med den anbefalede faste dosis på 60 mg én gang daglig i tre ud af tre randomiserede dobbeltblinde, placebo-kontrollerede forsøg på voksne akutte ambulante patienter med moderate til svære depressioner. Som helhed er der vist effekt af duloxetin ved en daglig fast dosering mellem 60 og 120 mg i fem ud af syv randomiserede dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg på voksne akutte ambulante patienter med moderate til svære depressioner.

Duloxetin viste sig signifikant bedre end placebo målt som forbedring i total score på Hamilton 17-punkts skalaen (HAM-D) (inklusiv både følelses og somatiske symptomer ved depression). Data for virkning og bedring viste sig også statistisk signifikant bedre for duloxetin sammenlignet med placebo. Kun en lille del af de inkluderede patienter i de vigtigste kliniske forsøg led af svære depressioner (basislinie HAM-D>25).

I et studie med forebyggelse af tilbagefald, hvor patienterne blev randomiserede til enten duloxetin 60 mg eller placebo, efter 12-ugers akut behandling med open-label duloxetin 60 mg én gang daglig viste duloxetin 60 mg én gang daglig sig statistisk signifikant bedre end placebo (p=0,004) på den primære parameter, som var forebyggelsen af depressive tilbagefald målt som tid til tilbagefald. Hyppigheden af tilbagefald i den 6-måneders dobbeltblinde followup-periode var henholdsvis 17% for duloxetin og 29% for placebo.

I løbet af 52 ugers placebo-kontrolleret dobbeltblindet behandling, havde duloxetin-behandlede patienter med tilbagevendende moderat til svær depression, en signifikant længere symptomfri periode (p < 0,001) sammenlignet med placebo-randomiserede patienter. Alle patienter havde tidligere responderet på duloxetin i en open-label duloxetin-behandlingsperiode (28 til 34 uger) med en dosis på 60 til 120 mg/dag. I løbet af den 52 uger lange placebo-kontrollerede dobbeltblindede behandlingsperiode oplevede 14,4 % af de duloxetin-behandlede patienter og 33,1 % af de placebo-behandlede patienter en tilbagevenden af deres depressive symptomer (p<0,001).

I et forsøg med ældre depressive patienter (≥ 65 år), som viste en statistisk signifikant forskel i reduktionen i HAMD17-scoren for duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med placebo, blev effekten af duloxetin 60 mg en gang daglig særligt undersøgt. Den procentvise del af de ældre patienter, som kunne tåle behandlingen med duloxetin 60 mg en gang daglig var sammenlignelig med den, der blev set hos yngre voksne. Idet data for ældre patienter udsat for den maksimale dosis (120 mg daglig) er begrænset anbefales det derfor at der udvises forsigtighed, når denne befolkningsgruppe behandles.

*Generaliseret angst:* Duloxetin viste statistisk signifikant fordel i forhold til placebo i fem ud af fem forsøg inklusive fire randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede akutforsøg og et forsøg af forebyggelse af tilbagefald hos voksne patienter med generaliseret angst. Duloxetin viste statistisk signifikant fordel i forhold til placebo målt som bedring på Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) totalscore og på Sheehan Disability Scale (SDS) som score for total funktionel hæmning. Graden af respons og bedring var også højere med duloxetin sammenlignet med placebo. Duloxetin viste sammenlignelige resultater med venlafaxin udtrykt i HAM-A totalscore.

I et forsøg med forebyggelse af tilbagefald blev de patienter, som responderede på 6 måneders akut behandling med open-label duloxetin, randomiseret til enten duloxetin eller placebo i yderligere 6 måneder. Duloxetin 60 mg til 120 mg en gang daglig viste statistisk signifikant fordel sammenlignet med placebo (p<0.0001) ved forebyggelse af tilbagefald målt som tid til tilbagefald. Incidensen af tilbagefald under den 6-måneders dobbeltblinde followup periode var 14 % for duloxetin og 42 % for placebo.

Effekten af duloxetin 30-120 mg (fleksibel dosering) en gang daglig hos ældre patienter (> 65 år) med generaliseret angst blev evalueret i et forsøg, som viste statistisk signifikant forbedring i HAM-A-totalscoren hos duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Virkningen og sikkerheden af duloxetin 30-120 mg en gang daglig hos ældre patienter med generaliseret angst svarede til virkningen og sikkerheden observeret i forsøg med yngre voksne patienter. Der er dog begrænsede data vedrørende den maksimale dosis (120 mg daglig) hos ældre patienter, hvorfor det anbefales at udvise forsigtighed, når denne dosis bruges hos den ældre population.

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

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

Hos de patienter, som responderede på 8-ugers akut behandling med 60 mg duloxetin en gang daglig i et open-label, langtids, ikke-kontrolleret forsøg, holdt smertereduktionen i yderligere 6 måneder. Det blev målt som ændring på det 24 timers gennemsnitlige smerteindeks Brief Pain Inventory (BPI).

*Pædiatrisk population:* Duloxetin er ikke blevet undersøgt hos patienter under 7 år. Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblindede parallel-forsøg med 800 pædiatriske patienter i alderen 7-17 år med moderat til svær depression (se pkt. 4.2). I disse to studier indgik en 10 ugers akutfase med placebo og aktiv (fluoxetin) kontrol efterfulgt af en 6 måneders behandlingsfase med aktiv kontrol. Hverken duloxetin (30-120 mg) eller den aktive kontrolarm (fluoxetin 20-40 mg) adskilte sig statistisk set fra placebo, hvad angår ændring fra baseline til endepunkt i den samlede score på Children’s Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). Afbrydelse af behandlingen pga. bivirkninger skete oftere hos duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med fluoxetinbehandlede, som regel pga. kvalme. Selvmordsrelateret adfærd blev indberettet i løbet af den 10 uger lange akutfase med aktiv behandling (duloxetin 0/333 [0 %], fluoxetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). I løbet af forsøgets 36 ugers varighed udviste 6 ud af 333 patienter, som initialt var randomiseret til duloxetin, og 3 ud af 225 patienter initialt randomiseret til fluoxetin selvmordsrelateret adfærd (eksponeringsjusteret forekomst var 0,039 hændelser pr. patientår for duloxetin og 0,026 for fluoxetin). Derudover udviste en patient, som skiftede fra placebo til duloxetin, selvmordsrelateret adfærd under behandlingen med duloxetin.

Der er gennemført et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 272 patienter i alderen 7-17 år med generaliseret angst. I forsøget indgik en 10 ugers placebokontrolleret akutfase efterfulgt af en forlænget behandlingsperiode på 18 uger. I forsøget blev der anvendt et fleksibelt dosisregime for at muliggøre en langsom dosiseskalering fra 30 mg en gang daglig til højere doser (maksimalt 120 mg en gang daglig).

Behandling med duloxetin gav en statistisk signifikant større forbedring af symptomerne på generaliseret angst målt med PARS (Paediatric Anxiety Rating Scale) sværhedsscore for generaliseret angst (gennemsnitlig forskel på 2,7 point [95 % CI 1,3-4,0] mellem duloxetin og placebo) efter 10 ugers behandling. Vedligeholdelse af virkning er ikke blevet evalueret. Der var ikke statistisk signifikant forskel i seponeringfrekvens på grund af bivirkninger mellem duloxetingruppen og placebogruppen i løbet af akutfasen på 10 uger. To patienter, som skiftede fra placebo til duloxetin efter akutfasen, udviste selvmordsrelateret adfærd under behandlingen med duloxetin i forlængelsesfasen. Der foreligger ikke en overordnet benefit/risk-konklusion for denne aldersgruppe (se også pkt. 4.2 og 4.8).

Der er gennemført et enkelt studie med pædiatriske patienter med juvenil primær fibromyalgi syndrom (JPFS), hvor den duloxetinbehandlede gruppe ikke adskilte sig fra placebogruppen for det primære effektmål. Der er derved ikke vist effekt i denne pædiatriske patientpopulation. Det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelgruppe studie med duloxetin blev gennemført med 184 unge i alderen 13 til 18 år (gennemsnitsalder 15,53 år) med JPFS. Studiet inkluderede en 13 ugers dobbeltblindet periode hvor patienter blev randomiseret til duloxetin 30 mg/60 mg eller placebo dagligt. Duloxetin viste ingen effekt på reduktion af smerte for det primære endepunkt, målt ved gennemsnitligt smerteindeks i henhold til *Brief Pain Inventory* (BPI): gennemsnitlig ændring fra baseline ved mindste kvadraters metode (LS) i BPI gennemsnitlig smertescore ved 13 uger var -0,97 i placebogruppen sammenlignet med -1,62 i gruppen duloxetin 30/60 mg (p = 0,052). Sikkerhedsresultaterne fra dette studie var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for duloxetin.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med duloxetin i alle undergrupper af den pædiatriske population med moderat til svær depression, diabetisk neuropatisk smerte og generaliseret angst i henhold til afgørelsen i det Pædiatriske Forsknings- og Udviklingsprogram (PIP) (Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

Absorption:

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

Fordeling:

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

Biotransformation:

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

Elimination:

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

Særlige populationer

*Køn*: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasmaclearance er omkring 50% lavere hos kvinder). Det overlap, der er i de kønsbaserede farmakokinetiske forskelle i clearanceområdet, retfærdiggør ikke en anbefaling om lavere dosis til kvindelige patienter.

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

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

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

*Ammende mødre:* Duloxetins fordeling i kroppen blev undersøgt hos 6 ammende kvinder, som havde født mindst 12 uger forinden. Der blev fundet duloxetin i mælken og steady statekoncentrationerne i human mælk er ca. en fjerdedel af plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i human mælk er ca. 7 μg/dag med en dosering på 40 mg to gange daglig. Laktation påvirkede ikke duloxetins farmakokinetik.

*Pædiatrisk population*: Duloxetins farmakokinetik ved oral behandling med 20 til 120 mg en gang daglig hos pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med moderat til svær depression, er karakteriseret ved brug af populationsmodelleringsanalyser baseret på data fra tre forsøg. De modelforventede steady state-plasmaskoncentrationer af duloxetin hos pædiatriske patienter var generelt inden for koncentrationsintervallet observeret hos voksne patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Duloxetin var ikke genotoksisk i en række standardtest og var ikke karcinogent hos rotter. I karcinogenitetsstudiet med rotter blev der set celler med flere cellekerner i leveren i fravær af andre histopatologiske ændringer. Den underliggende mekanisme og den kliniske relevans er uvis. Hunmus, som modtog duloxetin i 2 år, havde forøget incidens af hepatocellulære adenomer og karcinomer ved den høje dosis (144 mg/kg/dag), men disse blev betragtet som værende sekundære til den mikrosomale enzyminduktion i leveren. Relevansen af disse data fra mus i forhold til mennesker kendes ikke. Hunrotter, som fik duloxetin (45 mg/kg/dag) før og under parring samt i den tidlige drægtighedsperiode, havde nedsat fødeindtagelse og kropsvægt, afbrydelse af brunstcyklussen, et nedsat indeks for levende fødsler og overlevelse af afkom samt forsinket vækst hos afkommet ved udsættelse for systemisk påvirkning estimeret til at være højst ved den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et embryotoxicitetstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogle-deformationer, hvor hunkaninerne blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et andet studie, hvor et andet salt af duloxetin blev testet, blev der ikke observeret nogen deformationer. Duloxetin fremkaldte adfærdsmæssige bivirkninger hos afkommet i et præ-/postnatal toksicitetstudie hos rotter, hvor hunrotter blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Sukkerkugler (saccharose, majsstivelse)

Hypromellose 6 cP

Saccharose

Hypromellosephtalat

Talcum

Triethylcitrat

Kapselskal:

Gelatine

Titaniumdioxid (E171)

Indigotin (E132)

Gul jernoxid (E172) – kun i 60 mg kapsler

Blæk (shellak, sort jernoxid (E172))

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

24 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort (OPA/Alu/[HDPE/PE + DES af CaO/HDPE] folie – Alu/PE folie): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 100 hårde enterokapsler i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

30 mg: 54660

60 mg: 54661

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. marts 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. marts 2025