

 24. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Duloxetin "Stada", hårde enterokapsler 20 mg og 40 mg**

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

 29438

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Duloxetin "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 20 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver hård kapsel indeholder 44 mg saccharose.

Hver hård kapsel indeholder 40 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver hård kapsel indeholder 88 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler.

Duloxetin "Stada" 20 mg kapsler er blå, med blå hætte, fyldt med råhvide enteropellets med en længde på 14,3 ±1 mm og en bredde på 5,32 ±1 mm.

Duloxetin "Stada" 40 mg kapsler er orange, med blå hætte, fyldt med råhvide enteropellets med en længde på 18 ±1 mm og en bredde på 6,35 ±1 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Duloxetin "Stada" er indiceret til kvinder til behandling af moderat til svær stressinkontinens (SUI).

Duloxetin "Stada" er indiceret til voksne.

Der henvises til pkt. 5.1 for yderligere information.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis af duloxetin er 40 mg to gange daglig uden hensyntagen til måltider. Efter 2-4 ugers behandling, bør patienter revurderes med henblik på at vurdere fordele og tolerabilitet af behandlingen. Nogle patienter kan have gavn af at starte behandlingen med en dosis på 20 mg to gange daglig i to uger førend dosis forøges til den anbefalede dosering på 40 mg to gange daglig. Dosiseskalering kan nedsætte, men ikke udelukke, risikoen for kvalme og svimmelhed. En 20 mg kapsel er også tilgængelig.

Der er dog begrænset data tilgængelig til at understøtte effekten af 20 mg to gange daglig.

Effekten af duloxetin er ikke blevet undersøgt i mere end 3 måneder i placebokontrollerede studier. Fordelene ved behandling bør undersøges regelmæssigt.

Ved at kombinere duloxetin med bækkenbundstræning kan der muligvis opnås en bedre effekt end ved hver af de to behandlinger alene. Det anbefales at overveje samtidig bækkenbundstræning.

*Seponering af behandling*

Afbrudt seponering bør undgås. Ved ophør af behandling med duloxetin bør dosis gradvis justeres over en periode på mindst to uger for at reducere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis uacceptable symptomer fremkommer som følge af nedgang i dosis eller seponering af behandling, bør det overvejes at genoptage den tidligere ordinerede dosis.

Efterfølgende kan lægen fortsætte med at reducere dosis, men i et langsommere tempo.

*Særlige populationer*

Ældre

Forsigtighed bør udvises ved behandling af ældre patienter

Nedsat leverfunktion
Duloxetin bør ikke gives til kvinder med leversygdomme resulterende i nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min). Duloxetin må ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min; se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*Sikkerheden og effekten af duloxetin til behandling af stressinkontinens er ikke blevet undersøgt. Der er ingen data tilgængelig.

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

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

Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min.) (se pkt. 4.4).

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

*Serotoninsyndrom/malignt neuroleptikasyndrom*
Som med ved ethvert serotonerg lægemiddel, kan erotoninsyndrom, som er en potentielt livstruende tilstand eller malignt neuroleeptikasyndrom (MNS), forekomme ved behandling med duloxetin, især i kombination med andre serotonerge lægemidler (inklusive SSRI’er, SNRI’er, tricykliske antidepressiva og triptaner), med lægemidler, som hæmmer metabolismen af serotonin som f.eks. MAOI’er, eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister, som kan påvirke de serotonerge transmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotoninsyndrom omfatter bl.a. ændringer i mentaltilstanden (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt blodktryk, hypertermi), neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperreflexia, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, 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, som kan påvirke det serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystem, er klinisk påkrævet, anbefales det nøje at følge patienten, særligt i starten af behandlingen og ved øgning af dosis.

*Perikon*

Bivirkninger kan blive mere almindelige ved samtidig brug af duloxetin og naturlæge­midler med indhold af perikon (Hypericum perforatum).

*Mydriasis*

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse med duloxetin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved udskrivning af duloxetin 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, der tidligere har haft hypertension. Hos patienter med kendt hypertension og/eller anden hjertelidelse anbefales det derfor, at blodtrykket monitoreres, særligt i løbet af den første måned af behandlingen. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter, hvis tilstand kan bringes i fare ved øget hjertefrekvens eller øget blodtryk. Der bør ligeledes udvises forsigtighed, når duloxetin bruges sammen med 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). For patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling duloxetin ikke initieres (se pkt. 4.3)

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Blødning*

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptagshæmmere – (SSRI-præparater) og serotonin/nor­adrenalingenoptagshæmmere (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 antikoagulantika og/eller lægemidler (f.eks. NSAID eller acetylsalisylsyre), som påvirker trombocytfunktionen, og hos patienter med kendt blødningstendens.

*Seponering*

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der observeret utilsigtede hændelser ved pludselig afbrydelse af behandlingen hos ca. 44% og 24% af patienterne behandlet med hhv. duloxetin og placebo.

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

*Hyponatriæmi*

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

*Depression, selvmordstanker og -adfærd*

Selvom duloxetin ikke er godkendt til behandling af depression, findes dets aktive lægemiddelstof (duloxetin) også i et antidepressivt lægemiddel. Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, at forvolde skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede handlinger).

Risikoen forbliver, indtil der er signifikant remission. Da der muligvis ikke sker nogen forbedring i tilstanden i de første få uger eller mere af behandlingen, skal patienterne overvåges nøje, indtil der er sket en forbedring. Det er generel klinisk erfaring, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af behandlingen. Patienter, der tidligere har udført selvmordsrelaterede handlinger, eller patienter, der før behandlingsstart har udvist en signifikant grad af selvmordsforestillinger, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsadfærd og bør følges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier af antidepressive lægemidler til behandling af psykiske lidelser viste en forøget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Der er blevet rapporteret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd under duloxetin­behandling eller tidligt efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8). Læger bør opfordre patienterne til at rapportere, hvis de på noget tidspunkt er bekymrede over deres tanker, følelser eller depressive symptomer. Hvis patienten under behandling med duloxetin udvikler agitation eller depressive symptomer bør en specialist konsulteres, eftersom depression er en alvorlig medicinsk tilstand. Hvis det vurderes, at der skal iværksættes en farmakologisk antidepressiv behandling, anbefales det at seponere behandlingen med duloxetin gradvist (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

*Brug hos børn og unge under 18 år*

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

*Lægemidler indeholdende duloxetin*

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

Brugen af flere end et af disse produkter samtidig bør undgås.

*Hepatitis/forhøjede leverenzymer*

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

*Akatisi/psykomotorisk uro*

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

*Seksuel dysfunktion*

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (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 "Stada" enterokapsler indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige lidelser som fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller invertase-isomaltase-insufficiens bør ikke tage denne medicin.

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

*Monoaminoxidasehæmmere (MAOI’er):* På grund af risikoen for serotoninsyndrom må duloxetin ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidase­hæmmere (MAOI’er) 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, før en behandling med en MAOI’er påbegyndes (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af duloxetin og selektive, reversible MAOI’er, som f.eks. moclobemid, anbefales ikke (se pkt. 4.4). Det antibiotiske lægemiddel linezolid er en reversibel ikke-selektiv MAOI og bør ikke gives til patienter, der er i behandling med duloxetin (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 daglig), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasmaclearance af duloxetin med omtrent 77 % og øgede AUC0-t 6 gange. Duloxetin bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

*CNS-lægemidler:* Detanbefales at udvise forsigtighed, når duloxetin tages sammen med andre centralt virkende lægemidler eller stoffer, herunder alkohol og sederende lægemidler (f.eks. benzodiazepiner, morphinlignende 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 anvendes sammen med serotonerge lægemidler som SSRI-præparater, SNRI-præparater, tricykliske antidepressiva som clomipramin eller amitriptylin, MAOI’er som moclobemid eller linezolid, perikon (Hypericum perforatum) eller triptaner, tramadol, pethidin og tryptophan (se pkt. 4.4).

*Duloxetins virkning på andre lægemidler*

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

*Lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6*: Duloxetin er en moderat CYP2D6-hæmmer. Når duloxetin blev givet i doser af 60 mg to gange 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 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 nedbrydende 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 studie resulterede co-administration af duloxetin med warfarin ved steady state dog ikke i en klinisk signifikant ændring i INR fra baseline eller i farmakokinetikken af R- eller S-warfarin.

*Andre lægemidlers virkning på duloxetin*

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*
Dyrestudier 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 studier, som har undersøgt sammenhængen mellem PPHN og behandling med SNRI, kan risikoen herfor ikke udelukkes, når man tager duloxetins lignende virkningsmekanisme i betragtning (hæmning af serotonin-genoptag).

Som for andre sertonerge 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 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*
Ifølge et studie, baseret på 6 mælkeproducerende kvinder der ikke ammede deres børn, udskilles meget lidt duloxetin i mælken. 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 i ammeperioden.

*Fertilitet*

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

**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 eller betjene maskiner. Duloxetin 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 i kliniske studier med SUI og andre lidelser i de nedre urinveje var kvalme, mundtørhed, træthed og forstoppelse. Dataanalysen af fire 12-ugers placebo-kontrollerede kliniske studier med patienter med SUI viste, at de rapporterede bivirkninger typisk indtrådte i den første uge af behandlingen. Studierne omfattede 958 duloxetin-behandlede patienter og 955 placebo-behandlede patienter. Imidlertid var størstedelen af de oftest forekommende bivirkninger milde til moderate og ophørte inden for 30 dage (f.eks. kvalme).

*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 (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ualmindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |  |
|  |  | Laryngitis |  |  |  |
| *Immunsystemet* |  |
|  |  | Overfølsomhed  | Anafylaktisk reaktionOverfølsomhed |  |  |
| *Det endokrine system* |  |
|  |  | Hypotyreoidisme |  |  |  |
| *Metabolisme og ernæring* |  |
|  | Nedsat appetit | Dehydrering  | Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere)HyponatriæmiSIADH6 |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |  |
|  | SøvnløshedUroNedsat libidoAngstSøvnforstyrrelser | TænderskærenDesorienteringApatiAbnorm orgasmeAbnorme drømme | Selvmordsrelateret adfærd 5,6Selvmordstanker 5,7Mani6HallucinationerAggression og vrede 4,6 |  |  |
| *Nervesystemet* |  |
|  | HovedpineSvimmelhedLetargiSøvnighedTremorParæstesier | NervøsitetKoncentrationsbesværDysgeusiDårlig søvnkvalitet | Serotoninsyndrom 6Kramper 1,6MyoclonusAkatisi 6Psykomotorisk uro 6Ekstra-pyramidale symptomer 6DyskinesiUro i benene |  |  |
| *Øjne* |  |
|  | Sløret syn | MydriasisNedsat synTørre øjne | Glaukom |  |  |
| *Øre og labyrint* |  |
|  | Vertigo | Tinnitus 1Ørepine |  |  |  |
| *Hjerte* |  |
|  |  | PalpitationerTakykardi | Supra-ventrikulær arytmi, hovedsaglig aterieflimren6 |  | Stresskardio-myopati (takotsubo kardiomyop-ati |
| *Vaskulære sygdomme* |  |
|  | Hypertension 3,7Rødmen | Synkope 2Forhøjet blodtryk 3 | Hypertensiv krise 3 Ortostatisk hypertension 2Perifer kuldefornemmelse |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |
|  |  | Gaben | Sammensnøret halsEpistaxisinterstitiel lungesygdom10,eosinofil pneumoni11. |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |
| KvalmeMundtørhedObstipation | DiarréAbdominal smerterOpkastningDyspepsi  | Gastrointestinal blødning 7GastroenteritisStomatitisOpstødGastritisDysfagiFlatulensDårlig ånde | Hæmatokeksimikroskopisk colitis9 |  |  |
| *Lever og galdeveje* |  |
|  |  | Hepatitis 3Forhøjet leverenzymer (ALAT, ASAT, basisk fosfatase)Akut leverskade | Leversvigt 6Gulsot 6 |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  |
|  | Øget perspiration | Hududslæt NattesvedUrticariaKontakt dermetitisKoldsvedØget tendens til at få blå mærker | Stevens-JohnsonSyndrom 6Angioødem 6Lysfølsomhedsreaktioner | Kutan vaskulitis |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv*  |  |
|  |  | Muskulo-skeletale smerterMuskelstivhedMuskelspasmerTrismus | Muskelsitren |  |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |
|  |  | Besværet vandladningDysuriNatlig vandladningPollakisuriAbnorm urinlugt | Urinretention6PolyuriNedsat vandladningshastighedAbnorm urinlugt |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |
|  |  | Gynækologisk blødning Menopausale symptomer | MenstruationsforstyrrelserGalaktorréHyperprolaktinæmi, Postpartum blødning6 |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |  |
| Træthed | AsteniKuldegysninger | Brystsmerter 7Fald 8Generel unormal følelseFøler sig koldTørstigFøler sig sygVarmefølelse | Gangforstyrrelser  |  |  |
| *Undersøgelser* |  |
|  |  | Vægttab VægtøgningForhøjet kolesterol i blodetForøget kreatinfosfokinase i blodet | Forhøjet kalium i blodet |  |  |

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

9 Estimeret hyppighed baseret på data fra alle kliniske forsøg

10 Estimeret hyppighed baseret på placebokontrollerede kliniske forsøg.

11 Estimeret hyppighed af rapporterede bivirkninger efter markedsføring; ikke observeret i placebokontrollerede kliniske forsøg.

*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 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)

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.

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

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

Der kendes ingen 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 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: N 06 AX 21.

*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.

*Farmakodynamisk virkning*
I dyrestudier fører forhøjet niveau af 5-HT og NA i den sakrale ende af rygsøjlen til øget uretral tonus via en forstærket nervus pudendus-stimulering af urinrørets tværstribede lukkemuskel kun i opbevaringsfasen af vandladningscyklussen. En lignende mekanisme hos kvinder, baseret på begrænset beviser fra urodynamiske og elektrofysiologiske studier, menes at medføre kraftigere uretral lukning under urinopbevaring med fysisk stress der kan forklare effekten af duloxetin i behandling af kvinder med SUI.

*Klinisk virkning og sikkerhed*
Effekten af 40 mg duloxetin to gange daglig ved behandling af SUI blev vurderet i fire dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier, hvor der indgik 1913 kvinder (i alderen 22-83 år) med SUI. 958 af disse patienter blev randomiseret til duloxetin og 955 til placebo. De primære mål for effekten var hyppigheden af inkontinensepisoder (IEF) ud fra dagbøger og et spørgeskema vedrørende livskvalitet i forbindelse med inkontinens (I-QOL).

*Hyppigheden af inkontinensepisoder:* I alle fire studier havde den duloxetin-behandlede gruppe en gennemsnitlig reduktion i inkontinensepisoder (IEF) på 50% eller mere sammenlignet med 33% i den placebo-behandlet gruppe. Forskellene blev observeret ved hvert besøg efter medicinering i 4 uger (duloxetin 54% og placebo 22%), 8 uger (52% og 29%) og 12 uger (52% og 33%).

I et yderligere studie, som var begrænset til patienter med svær SUI, blev alle responser på duloxetin opnået inden for 2 uger. Virkningen af duloxetin er ikke blevet undersøgt længere end 3 måneder i placebokontrollerede studier. Den kliniske fordel ved duloxetin sammenlignet med placebo er ikke blevet undersøgt hos kvinder med let SUI, defineret i randomiserede studier som kvinder med IEF < 14 om ugen. For disse kvinder kan duloxetin nok ikke yde nogen fordele udover det som konservativ livsstilsomlægninger kan bidrage med.

*Livskvalitet:* Resultater fra livskvalitets-/Incontinence Quality of Life (I-QOL) undersøgelser viste sig signifikant forbedret i gruppen med duloxetin-behandlede patienter sammenlignet med placebogruppen (9,2 mod 5,9 i score forbedring, p<0,001 ). Ved brug af en Patient Global Improvement (PGI) skala viste kvinder behandlet med duloxetin at vurdere deres symptomer på stressinkontinens som signifikant forbedret i forhold til kvinder på placebo (64,6% mod 50,1%, p<0,001).

*Duloxetin og tidligere operativ behandling af inkontinens:* Der er begrænset data som tyder på, at fordelene ved duloxetin ikke mindskes hos kvinder med stressinkontinens, som tidligere er blevet opereret for inkontinens.

*Duloxetin og bækkenbundsøvelser:* I løbet af et blindt, randomiseret, kontrolleret 12-ugers studie viste duloxetin større reduktioner i IEF i forhold til enten placebo-behandlingen eller med bækkenbundsøvelser alene. Kombinationsbehandling (duloxetin + bækkenbunds­øvelser) viste større forbedring både med hensyn til brug af bind og tilstandsspecifikke livskvalitetsmålinger end duloxetin alene eller bækkenbundsøvelser alene.

*Pædiatrisk population*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med duloxetin i alle undergrupper af den pædiatriske population med stress inkontinens. 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-/ikkerygerstatus og CYP2D6-metaboliseringsstatus.

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

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

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

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

*Særlige patientgrupper*

*Køn:* Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasmaclearance er 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) (AUCværdien 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-Cmaks og dobbelt så høje AUC-værdier som raske patienter. Farmakokinetiske data på duloxetin er begrænset hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

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

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

**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 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:**

Hypromellose

Hypromelloseacetatsuccinat

Saccharose

Sukkerkugler (saccharose, majsstivelse)

Talcum

Titandioxid (E171)

Hydroxypropylcellulose

**Kapselskal:**Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132)

Sort jernoxid (E172)

Syntetisk gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172) *(gælder kun 40 mg kapsler)*

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PCTFE/PVC//Al blister.

20 mg: pakninger med 28, 56 og 98 kapsler.

40 mg: pakninger med 28, 56, 98 og 140 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS
Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg: 54691

40 mg: 54692

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. september 2015 (30 mg og 60 mg)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. marts 2025