

1. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Duloxetine ”Accord”, hårde enterokapsler**

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

29430

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duloxetine ”Accord”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 30 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 30 mg kapsel indeholder 96,25 mg saccharose.

Hver 60 mg kapsel indeholder 192,49 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler.

30 mg: Blå uigennemsigtig kapseltop og hvid uigennemsigtig kapselbund str ’3’ (15,80 ± 0,40 mm) hårde gelatinekapsler præget med ”H” på kapseltop og ”191” på kapselbund, fyldt med hvide til råhvide farvede kugler.

60 mg: Blå uigennemsigtig kapseltop og grøn uigennemsigtig kapselbund str ’1’ (19,30 ± 0,40 mm) hårde gelatinekapsler præget med ”H” på kapseltop og ”192” på kapselbund, fyldt med hvide til råhvide farvede kugler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af major depression (moderat til svær depression).

Behandling af perifere diabetiske neuropatiske smerter.

Behandling af generaliseret angst.

Duloxetine ”Accord” er indiceret til voksne.

Der henvises til pkt. 5.1 for yderligere oplysninger.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Major depression (moderat til svær depression)*

Startdosering samt den anbefalede vedligeholdelsesdosering er 60 mg daglig uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg én gang daglig op til maksimaldosis på 120 mg daglig er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. Der er dog ingen kliniske beviser for, at patienter, som ikke reagerer på den først anbefalede dosis, har gavn af dosisoptitreringer.

Terapeutiske reaktioner på behandlingen ses sædvanligvis efter 2-4 ugers behandling.

Efter konsolidering af det antidepressive respons anbefales det at fortsætte behandlingen i adskillige 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 én gang daglig uden hensyntagen til måltider. 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 én gang daglig (se også ovenstående dosisanbefaling).

Doser op til 120 mg daglig har vist virkning og er blevet evalueret fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. 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.

*Perifere diabetiske neuropatiske smerter*

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

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

Den terapeutiske virkning 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 Duloxetine ”Accord” 120 mg daglig for moderate til svære depressioner eller generaliseret angst, da der er begrænsede data tilgængelige for disse indikationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Duloxetine ”Accord” må ikke gives til patienter med leversygdomme, som forårsager 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). Duloxetine ”Accord” 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 i alderen op til 18 år til behandling af major depression (moderat til svær depression) på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1).

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

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

*Afbrydelse af behandling*

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med Duloxetine ”Accord” skal dosis gradvis reduceres over en periode på mindst én 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 af behandlingen kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Som følge heraf bør lægen fortsætte med nedsættelse af dosis, men mere gradvist.

Administration

Oral anvendelse. Må ikke knuses eller tygges. Synkes hele.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Duloxetine ”Accord” må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoami-noxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.5).

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

Duloxetine ”Accord” må ikke anvendes sammen med fluvoxamin, ciprofloxacin og enoxacin (dvs. potente CYP1A2-hæmmere), 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 Duloxetine ”Accord”, 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*

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

*Mydriasis*

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse med duloxetin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved ordination 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 virkning. 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). Hos patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling med duloxetin ikke sættes i gang (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Serotoninsyndrom*

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

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

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

*Perikon*

Bivirkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig brug af Duloxetine ”Accord” og naturlægemidler samt kosttilskud indeholdende perikon (hypericum perforatum).

*Selvmord*

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

Andre psykiske tilstande, som Duloxetine ”Accord” anvendes til, kan ligeledes være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede handlinger. Disse tilstande kan yderligere være samtidige med moderate til svære depressioner. Ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser skal der derfor træffes de samme forholdsregler som dem, der gælder for patienter med større depressiv lidelse.

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

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

Patienter, og specielt højrisikopatienter, i medicinsk behandling bør følges nøje, især tidligt i behandlingen og efter dosisændringer. Det skal gøres klart for patienter 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 at søge lægehjælp, hvis disse symptomer viser sig.

*Perifere diabetiske neuropatiske smerter:* Som for andre lægemidler med lignende farmakologisk virkning (antidepressiva) er der blevet rapporteret isolerede tilfælde af selvmordsforestillinger og -adfærd under duloxetin-behandling eller kort 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.

*Anvendelse til børn og unge under 18 år*

Duloxetine ”Accord” bør ikke anvendes 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 (se pkt. 5.1). Derudover mangler der data for langtidssikkerheden hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv udvikling og adfærdsudvikling (se pkt. 4.8).

*Blødning*

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymose, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) og serotonin/noradrenalin-genoptagelseshæmmere (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 antikoagulantia og/eller lægemidler (f.eks. NSAID eller acetylsalicylsyre), og hos patienter med kendt blødningstendens.

*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 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 behandling med diuretika.

*Afbrydelse af behandling*

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der observeret utilsigtede hændelser ved pludselig afbrydelse af behandlingen hos ca. 45% af patienterne behandlet med Duloxetine ”Accord” og 23% af patienterne behandlet med placebo. Risikoen for seponeringssymptomer set for SSRI’er og SNRI’er kan afhænge af flere faktorer blandt andet 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 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).

*Ældre*

Der er begrænsede data for brug af Duloxetine ”Accord” 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).

*Akatisi/psykomotorisk uro*

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

*Lægemidler indeholdende duloxetin*

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

*Hepatitis/forhøjede leverenzymer*

Tilfælde af leverskade herunder svært forhøjede leverenzymer (>0 gange den normale øvre grænse), hepatitis og gulsot er sjældent rapporteret for duloxetin (se pkt. 4.8). De fleste skete inden for de første 4 måneder af behandlingen. Det mønster der tegner sig for leverskade er overvejende hepatocellulært.Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter i behandling med andre lægemidler, som er forbundet med leverskade.

*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*

Duloxetine ”Accord” hårde enterokapsler indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 Duloxetine ”Accord”, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af Duloxetine ”Accord” og selektive, reversible MAO-hæmmere, som f.eks. moclobemid, anbefales ikke (se pkt. 4.4). Det antibiotiske lægemiddel linezolid er en reversibel ikke-selektiv MAOI og bør ikke gives til patienter, der er i behandling med 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. Duloxetine ”Accord” bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

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

*Serotonerge stoffer:* Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotoninsyndrom hos patienter i behandling med SSRI’er/SNRI’er sammen med serotonerge stoffer. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis Duloxetine ”Accord” anvendes sammen med serotonerge stoffer som SSRI’er, SNRI’er, tricykliske antidepressiva som clomipramin eller amitriptylin, MAO-hæmmere såsom 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 dets aktive 5-hydroxy-metabolit, og der anbefales ingen dosisjustering. Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af Duloxetine ”Accord” 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.

*Antikoagulanter 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**

*Fertilitet*

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

*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-genoptagelse).

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 kan omfatte hypotoni, tremor, spjætteri, spisebesvær, åndedrætsbesvær og krampeanfald. De fleste tilfælde optrådte ved fødslen eller inden for få dage efter fødslen.

Duloxetine ”Accord” 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 Duloxetine ”Accord” 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 eller betjene maskiner. Duloxetine ”Accord” kan være forbundet med sedation og svimmelhed. Patienter bør informeres om, at hvis de oplever sedation eller svimmelhed, bør de undgå potentielt farlige aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*a. Resumé af sikkerhedsprofilen*

De mest almindelige rapporterede bivirkninger hos patienter i behandling med Duloxetine ”Accord” 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*

Frekvensestimat: 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).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | | | | |
|  |  | Laryngitis |  |  |
| *Immunsystemet* | | | | |
|  |  |  | Anafylaktisk reaktion  Overfølsomhed |  |
| *Det endokrine system* | | | | |
|  |  |  | Hypothyroidism |  |
| *Metabolisme og ernæring* | | | | |
|  | Nedsat appetit | Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere) | Dehydrering  Hyponatriæmi  SIADH 6 |  |
| *Psykiske forstyrrelser* | | | | |
|  | Søvnløshed  Uro  Nedsat libido  Angst  Abnorm orgasme  Abnorme drømme | Selvmordstanker 5,7  Søvnforstyrrelser  Bruxismus  Desorientering  Apati | Selvmordsrelateret adfærd 5,7  Mani  Hallucinationer  Aggression og vrede 4 |  |
| *Nervesystemet* | | | | |
| Hovedpine  Somnolens | Svimmelhed  Latargi  Tremor  Paræstesi | Myoklonus  Akatisi 7  Nervøsitet  Opmærksomhedsforstyrrelse  Smagsforstyrrelser  Dyskinesi  Uro i benene  Dårlig søvnkvalitet | Serotoninsyndrom 6  Kramper 1  Psykomotorisk uro 6  Ekstrapyramidale symptomer 6 |  |
| *Øjne* | | | | |
|  | Sløret syn | Mydriasis  Nedsat syn | Glaukom |  |
| *Øre og labyrint* | | | | |
|  | Tinnitus 1 | Vertigo  Ørepine |  |  |
| *Hjerte* | | | | |
|  | Palpitationer | Takykardi  Supra-ventrikulær arytmi, hovedsagelig atrieflimren |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* | | | | |
|  | Blodtryksstigning 3  Rødmen | Synkope 2  Hypertension 3,7  Ortostatisk hypotension 2  Perifer kuldefornemmelse | Hypertensiv krise 3,6 |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | | | | |
|  | Gaben | Sammensnøret hals  Epistaxis | Interstitiel lungesygdom10  Eosinofil pneumoni6 |  |
| *Mave-tarmkanalen* | | | | |
| Kvalme  Mundtørhed | Obstipation, diarré  Abdominale smerter  Opkastning  Dyspepsi  Flatulens | Gastrointestinal blødning 7  Gastroenteritis  Opstød  Gastritis  Dysfagi | Stomatitis  Hæmatokezi  Dårlig ånde  Mikroskopisk kolit |  |
| *Lever og galdeveje* | | | | |
|  |  | Hepatitis 3  Forhøjede leverenzymer (ALT, ASAT, alkalisk fosfatase)  Akut leverskade | Leversvigt 6  Gulsot 6 |  |
| *Hud og subkutane væv* | | | | |
|  | Øget perspiration  Hududslæt | Nattesved, urticaria  Kontaktdermatitis  Koldsved  Lysfølsomhedsreaktioner  Øget tendens til blå mærker | Stevens-Johnsons syndrom 6  Angio-neurotisk ødem 6 | Kutan vaskulitis |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | | | | |
|  | Muskuloskeletale smerter  Muskelkramper | Muskelstivhed  Muskeltrækninger | 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* | | | | |
|  | Fald 8  Træthed | Brystsmerter 7  Generel unormal følelse  Føle sig kold  Tørst  Kuldegysninger  Utilpashed  Føle sig varm  Gangforstyrrelser |  |  |
| *Undersøgelser* | | | | |
|  | Vægttab | Vægtstigning  Forhøjet kreatin-fosfokinase i blodet  Forhøjet kalium i blodet | Forhøjet kolesterol i blodet |  |

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

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

3 Se pkt. 4.4.

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

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

6 Estimeret hyppighed baseret på rapporterede bivirkninger under overvågning 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 alle data fra kliniske forsøg.

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, agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, hovedpine, myalgi, irritabilitet, diarré, hyperhidrosis og vertigo.

Generelt for SSRIér og SNRI'er 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 3 kliniske 12-ugers akutfase duloxetinstudier med patienter med diabetisk neuropatisk smerte blev der observeret en lille men statistisk signifikant stigning i fastende blodglucose hos duloxetinbehandlede patienter. HbA1c var stabilt hos både duloxetinbehandlede og placebo-behandlede patienter. Ekstensionsfasen af disse studier varede op til 52 uger. I denne periode var der stigninger i HbA1C både i duloxetin- og standardbehandlings­grupperne, den gennemsnitlige stigning var 0,3 % større i gruppen behandlet med duloxetin. Der var også en lille stigning i fastende blodglucose og i total kolesterol hos duloxetinbehandlede patienter i modsætning til 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 studier.Generelt lignede bivirkningsprofilen for duloxetin hos børn og unge bivirkningsprofilen hos voksne.

I alt 467 pædiatriske patienter, som i starten 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 studier af op til 9 måneders varighed sås et overordnet gennemsnitligt fald på 1 % i højde-depercentilen (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 forekom også nogle dødsfald, primært med blandede overdoseringer, men også tilfælde med duloxetin alene i doser på omkring 1.000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter: Døsighed, koma, serotoninsyndrom, krampeanfald, opkastning og takykardi.

Der kendes ingen antidot mod duloxetin, men i tilfælde af serotoninsyndrom kan specifik behandling (såsom for cyproheptadin og/eller temperaturkontrol) 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 stort 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: 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 serotonin- og noradrenalinniveauer 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*

*Major depression (moderat til svær depression):* I et klinisk forsøgsprogram med 3.158 patienter (svarende til 1.285 patientår) blev Duloxetine ”Accord” undersøgt mod DSM-IV kriterierne for moderate til svære depressioner. Virkningen af Duloxetine ”Accord” er vist med den anbefalede faste dosis på 60 mg én gang daglig i tre ud af tre randomiserede dobbeltblinde, placebo-kontrollerede akutstudier med voksne ambulante patienter med moderate til svære depressioner. Som helhed er der vist virkning af Duloxetine ”Accord” ved daglige faste doser mellem 60 mg og 120 mg i fem ud af syv randomiserede dobbeltblinde, placebokontrollerede akutstudier med voksne ambulante patienter med moderate til svære depressioner.

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

I et studie med forebyggelse af tilbagefald, blev patienter, der responderede på 12-ugers akut behandling med open-label Duloxetine ”Accord” 60 mg én gang daglig, randomiseret til enten Duloxetine ”Accord” 60 mg én gang daglig eller placebo i yderligere 6 måneder. Duloxetine ”Accord” 60 mg én gang daglig viste sig statistisk signifikant bedre end placebo (p=0,004) på den primære parameter, som var forebyggelsen af depressive tilbagefald, målt som tiden indtil tilbagefald. Hyppigheden af tilbagefald i den 6-måneders dobbeltblinde follow-up-periode var henholdsvis 17 % for duloxetin og 29 % for placebo.

I løbet af 52 ugers placebo-kontrolleret dobbeltblind 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 ugers placebokontrollerede dobbeltblinde 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 studie med ældre depressive patienter (65 år), som viste en statistisk signifikant forskel i reduktionen i HAMD17-scoren for duloxetin-behandlede patienter sammenlignet med placebo, blev virkningen af Duloxetine ”Accord” 60 mg en gang daglig særligt undersøgt. Den del af de ældre patienter, som kunne tåle behandlingen med Duloxetine ”Accord” 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:* Duloxetine ”Accord” viste statistisk signifikant fordel i forhold til placebo i fem ud af fem studier inklusive fire randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede akutstudier og et studie af forebyggelse af tilbagefald hos voksne patienter med generaliseret angst.

Duloxetine ”Accord” viste statistisk signifikant fordel i forhold til placebo målt som forbedring i 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 Duloxetine ”Accord” sammenlignet med placebo. Duloxetine ”Accord” viste sammenlignelige resultater for virkningen af venlafaxin udtrykt i forbedringen i HAM-A totalscore.

I et studie med forebyggelse af tilbagefald blev de patienter, som responderede på 6 måneders akut behandling med open-label Duloxetine ”Accord”, randomiseret til enten Duloxetine ”Accord” eller placebo i yderligere 6 måneder. Duloxetine ”Accord” 60 mg til 120 mg én gang daglig viste statistisk signifikant fordel sammenlignet med placebo (p<0,0001) ved forebyggelse af tilbagefald målt som tiden indtil tilbagefald. Incidensen af tilbagefald under den 6-måneders dobbeltblinde follow-up periode var 14 % for Duloxetine ”Accord” og 42 % for placebo.

Virkningen af Duloxetine ”Accord” 30-120 mg (fleksibel dosering) én gang daglig hos ældre patienter (>65 år) med generaliseret angst blev evalueret i et studie, som viste statistisk signifikant forbedring i HAM-A totalscoren hos duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Virkningen og sikkerheden af Duloxetine ”Accord” 30-120 mg en gang daglig hos ældre patienter med generaliseret angst svarede til virkningen og sikkerheden observeret i studier 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:* Virkningen af Duloxetine ”Accord” som en behandling af diabetiske neuropatiske smerter blev etableret i 2 randomiserede 12-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med fast dosis hos voksne (22 til 88 år), som havde haft diabetiske neuropatiske smerter i mindst 6 måneder. Patienter, som levede op til diagnosekriterierne for moderat til svær depression, blev ekskluderet fra disse studier. Det primære endepunkt var den ugentlige middelværdi af 24-timers gennemsnitlig smerte, som blev noteret hver dag af patienterne i dagbog målt på en 11-punkts Likert-skala.

I begge studier viste Duloxetine ”Accord” 60 mg én gang daglig og 60 mg to gange daglig, en signifikant smertereduktion sammenlignet med placebo. Hos nogle patienter var virkningen tydelig i den første uge af behandlingen. Forskellen i den gennemsnitlige forbedring mellem de to aktive behandlingsarme var ikke signifikant. Der blev observeret mindst 30 % smertereduktion hos ca. 65 % duloxetin-behandlede 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 duloxetin-behandlede patienter og 27 % af de placebobehandlede patienter. Hos patienter, som havde oplevet somnolens, blev der målt klinisk respons hos 60 % af de duloxetinbehandlede patienter 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 patienter, som responderede på 8-ugers akut behandling med 60 mg Duloxetine ”Accord” en gang daglig i et open-label, ukontrolleret langtidsstudie, 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, dobbeltblinde parallel-studier 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 duloxetin-behandlede patienter sammenlignet med fluoxetin-behandlede patienter, som regel pga. kvalme. Selvmordsrelateret adfærd blev indberettet i løbet af den 10 uger lange akutte behandlingsperiode (duloxetin 0/333 [0 %], fluoxetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). I løbet af studiets 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 én patient, som skiftede fra placebo til duloxetin, selvmordsrelateret adfærd under behandlingen med duloxetin.

Der er gennemført et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med 272 patienter i alderen 7-17 år med generaliseret angst. I studiet indgik en 10 ugers placebokontrolleret akutfase efterfulgt af en forlænget behandlingsperiode på 18 uger. I studiet 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 seponeringsfrekvens 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 ingen overordnet risk/benefit-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 udsat forpligtelsen til 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. 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 polymorfiske 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 der forekom 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 (cirka 11 %). Disse ændringer har ingen klinisk signifikans.

*Fordeling:*

Cirka 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 duloxetins plasmaniveau hos disse patienter er højere.

*Elimination:*

Halveringstiden for duloxetin ligger på 8-17 timer (gns. 12 timer). Efter en intravenøs dosis ligger duloxetins plasma-clearance 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 populationer

*Køn:* Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasma-clearance 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 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 modermælken. Steady-state koncentrationerne i modermælk er ca. en fjerdedel af den i plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i human mælk er ca. 7 µg/dag under en dosering på 40 mg to gange daglig. Amningen 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 studier. De modelforventede steady state-plasmaskoncentrationer 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 uden 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 embryotoksicitetstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogledeformationer ved systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et andet studie, hvor en højere dosis af et andet salt af duloxetin blev testet, blev der ikke observeret nogen deformationer. Duloxetin fremkaldte adfærdsmæssige bivirkninger hos afkommet i præ-/postnatal toksicitetstudier hos rotter ved 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:**

Saccharosekugler (indeholdende majsstivelse og saccharose)

Hypromellose 2910 (E464)

Crospovidon (type B)

Talcum

Saccharose

Carboxymethylcellulose ethylcellulose

Povidon

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Polysorbat 80 (E433)

**30 mg kapselskal:**

Gelatine

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Indigocarmin (E132)

**60 mg kapselskal:**

Gelatine

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Indigocarmin (E132)

Gul jernoxid (E172)

**30 mg spiselige blæk:**

Shellak (E904)

Propylenglycol

Gul jernoxid (E172)

**60 mg spiselige blæk:**

Shellak (E904)

Propylenglycol

Kaliumhydroxid

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium-aluminium blister.

Pakningsstørrelser:

30 mg: blisterpakninger med 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 90, 98, 98x1 og 100 kapsler.

60 mg: blisterpakninger med 10, 14, 28, 28x1, 30, 90, 98, 98x1 og 100 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

30 mg: 54677

60 mg: 54678

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. februar 2023