

 26. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Loxentia, hårde enterokapsler**

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

 29427

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Loxentia

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver hård enterokapsel indeholder 20 mg duloxetin (som duloxetinhydrochlorid).

Hver hård enterokapsel indeholder 40 mg duloxetin (som duloxetinhydrochlorid).

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på: saccharose.

Hver 20 mg hård enterokapsel indeholder op til 29 mg saccharose.

Hver 40 mg hård enterokapsel indeholder op til 58 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde enterokapsler.

20 mg: Hvide til næsten hvide pellets i hård gelatinekapsel størrelse 4 (gennemsnitlig længde: 14,4 mm). Kapselbunden og kapseltoppen er lys blå. Kapselbunden er påtrykt ”20” med sort.

40 mg: Hvide til næsten hvide pellets i hård gelatinekapsel størrelse 2 (gennemsnitlig længde: 17,9 mm). Kapselbunden er lys orange og kapseltoppen er lys blå. Kapselbund har påskriften ”40” med sort.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Loxentia er indiceret til behandling af kvinder med moderat til svær stressinkontinens (SUI).

Loxentia er indiceret til voksne.

Der henvises til pkt. 5.1 for yderligere information.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

Den anbefalede dosering af Loxentia er 40 mg to gange daglig uden hensyntagen til måltider. Efter 2-4 ugers behandling bør patienten evalueres med henblik på vurdering af virkning og bivirkninger af behandlingen. Nogle patienter kan have nytte af at starte behandlingen med 20 mg to gange daglig i to uger før stigning til den anbefalede dosering på 40 mg to gange daglig. Dosiseskalering kan sænke, men ikke udelukke, risikoen for kvalme og svimmelhed.

Der findes også en 20 mg kapsel på markedet. Der er dog begrænset data tilgængelig til at understøtte effekten af Loxentia 20 mg to gange daglig.

Effekten af Loxentia er ikke blevet undersøgt i mere end 3 måneder i placebokontrollerede studier. Fordelen ved behandling bør vurderes regelmæssigt.

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

*Nedsat leverfunktion*

Loxentia 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). Loxentia må ikke anvendes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af stressinkontinens er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Forsigtighed bør udvises ved behandling af ældre.

*Afbrydelse af behandling*

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med Loxentia skal dosis gradvis reduceres over en periode på mindst en til to uger for at mindske risikoen for seponerings symptomer (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. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis, men denne gang mere gradvist.

Administration

Til oral brug.

**4.3 Kontraindikationer**

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

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

Loxentia må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible mono-amino-oxidase-hæmmere - MAOI’er (se pkt. 4.5).

Loxentia må ikke anvendes sammen med CYP1A2 hæmmere, såsom 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).

Opstart af behandling med Loxentia er kontraindiceret hos patienter med ukontrolleret hypertension, da det kan udsætte patienterne for en potentiel risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.4 og 4.8).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 *Mani og krampeanfald*

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

*Serotoninsyndrom/malignt neuroleptikasyndrom*

Som ved andre serotonerge lægemidler kan den potentielt livstruende tilstand serotoninsyndrom eller malignt neuroleptikasyndrom (MNS) forekomme ved behandling med duloxetin, især i kombination med andre serotonerge lægemidler (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 eller med buprenorphin, 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/neuroleptiske lægemidler, som kan påvirke det serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystem, er klinisk påkrævet, anbefales det at følge patienten nøje, særligt i starten af behandlingen og ved øgning af dosis.

*Perikon*

Bivirkninger kan blive mere almindelige ved samtidig brug af Loxentia 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 hypertensiv krise, 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. 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/noradrenalin-genoptagshæmmere (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 et klinisk studie 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 få dage efter behandlingsophør. Der har dog været sjældne rapporter af tilfælde med disse symptomer hos patienter, der utilsigtet har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og forsvinder sædvanligvis inden for 2 uger, selvom de hos nogle personer kan vare ved i længere tid (2-3 måneder eller flere). Det anbefales det derfor, at duloxetin nedtrappe gradvis, ved ophør af behandling, 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 Loxentia 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 Loxentia 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 Loxentia gradvist (se pkt. 4.2).

*Brug hos børn og unge under 18 år*

Loxentia bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede) blev i kliniske studier observeret hyppigere 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 overvåges nøje for tegn på 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, 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 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 lægemidler, 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 noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

*Saccharose*

Loxentia indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige lidelser som fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller sucrase-isomaltase-insufficiens bør ikke tage denne medicin.

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

 *Monoaminooxidasehæmmere (MAOI’er):* På grund af risikoen for serotoninsyndrom må duloxetin ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoamino­oxidasehæmmere (MAOI’er) samt i mindst 14 dage efter afbrudt behandling med en MAOI. På baggrund af duloxetins halveringstid skal der gå mindst 5 dage efter endt behandling med Loxentia, før en behandling med en MAOI påbegyndes (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af Loxentia med selektive, reversible MAO-hæmmere som moclobemid, kan ikke anbefales (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 Loxentia (se pkt. 4.4).

*CYP1A2-hæmmere:* Da CYP1A2 er involveret i metaboliseringen af duloxetin, vil samtidig behandling med Loxentia 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. Loxentia bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

*CNS-lægemidler:* Det anbefales at udvise forsigtighed, når Loxentia 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 Loxentia anvendes sammen med serotonerge lægemidler som SSRI-præparater, SNRI-præparater, tricykliske antidepressiva som f.eks. clomipramin eller amitriptylin, MAOI’er som moclobemid eller linezolid, perikon (*hypericum perforatum*) eller triptaner, buprenorphin, 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 Loxentia 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 absorbtions-hastigheden 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-genoptag).

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

Loxentia 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

Duloxetin udskilles meget svagt i modermælken 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, er Loxentia kontraindiceret ved amning (se pkt. 4.3).

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

 Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Loxentia kan være forbundet med sedation og svimmelhed. Patienter bør informeres om, at hvis de oplever sedation eller svimmelhed, bør de undgå mulige 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. Data-analysen 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 (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til, < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |  |
|  |  | Laryngitis  |  |  |  |
| *Immunsystemet* |  |
|  |  | Overfølsomhed | Anafylaktisk reaktion |  |  |
| *Det endokrine system* |  |
|  |  | Hypotyreoidisme |  |  |  |
| *Metabolisme og ernæring* |  |
|  | Nedsat appetit | Dehydrering | Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere)Hyponatriæmi, SIADH6 |  |  |
| *Psykiatriske lidelser* |  |
|  | Søvnløshed UroNedsat libido AngstSøvnforstyrrelser | TænderskærenDesorientering ApatiAbnorm orgasme, Abnorme drømme | Selvmords­relateret adfærd5,6Selvmords-tanker5,7 Mani6 HallucinationerAggression og vrede4,6 |  |  |
| *Nervesystemet* |  |
|  | HovedpineSvimmelhedLetargiSøvnighedTremorParæstesier | NervøsitetKoncentrationsbesværDysgeusi Dårlig søvnkvalitet | Serotonin­syndrom6Kramper1,6Myoclonus Akatisi6 Psykomotorisk uro6 Ekstra-pyramidale symptomer6 Dyskinesi Uro i benene  |  |  |
| *Øjne* |  |
|  | Sløret syn | MydriasisNedsat synTørre øjne | Glaukom |  |  |
| *Øre og labyrint* |  |
|  | Vertigo | Tinnitus1 Ørepine |  |  |  |
| *Hjerte* |  |
|  |  | PalpitationerTakykardi | Supraventrikulær arrytmi, hovedsagelig atrieflimren6 |  | Stress-kardiomyopati(takotsubokardiomyopati) |
| *Vaskulære sygdomme* |  |
|  | Hypertension3,7Rødmen | Synkope2,Øget blodtryk3 | Hypertensiv krise3Ortostatisk hypotension2Perifær kuldefornemmelse |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |
|  |  | Gaben | Sammensnøret halsEpistaxisInterstitiel lungesygdom10Eosinofil pneumoni6 |  |  |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |
| KvalmeMundtørhedForstoppelse | DiarréAbdominalsmerterOpkastningDyspepsi | Gastrointestinal blødning7GastroenteritisStomatitis OpstødGastritisDysfagiFlatulensDårlig ånde | Hæmatokeksi,Mikroskopiskkolitis9 |  |  |
| *Lever og galdeveje* |  |
|  |  | Hepatitis3Forhøjede leverenzymer (ALT, AST, basisk fosfatase)Akut leverskade | Leversvigt6Ikterus6 |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  |
|  | Øget perspiration | HududslætNattesvedUrticariaKontaktdermatitisKoldsvedØget tendens til at få blå mærker | Stevens-Johnson syndrom6,Angioneurotisk ødem6Lysfølsomheds­reaktioner | Kutan vaskulitis |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |
|  |  | Muskulo-skeletale smerterMuskelstivhed Muskelspasmer Trismus  | Muskelsitren |  |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |
|  |  | Besværet vandladningDysuriNatlig vandladningPollakisuri Abnorm urinlugt | Urinretention6 Polyuri Nedsat urinmængde  |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |
|  |  | Gynækologisk blødning Menopausale symptomer | Menstruations-forstyrrelser Galaktorré Hyper­prolaktinæmi Postpartum blødning6 |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |  |
| Træthed | AsteniKuldegysninger | Brystsmerter7 Fald8 Generel unormal følelse Føler sig kold Tørst Føler sig syg Varmefølelse  | Gangforstyrrelse |  |  |
| *Undersøgelser* |  |
|  |  | Vægttab Vægtstigning Forhøjet blodkolesterol Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet  | Forhøjet kalium i blodet |  |  |

1. Der er også rapporteret tilfælde af kramper og tilfælde af 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 i 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 studier.
10. Estimeret hyppighed baseret på placebokontrollerede kliniske studier.

c. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

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

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

De hjertefrekvenskorrigerede QT-intervaller hos duloxetin-behandlede patienter adskilte sig ikke fra dem, der blev observeret i placebogruppen. Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle på QT-, PR-, QRS- eller QTcB-målinger mellem duloxetin-behandlede 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 duloxetin-behandlede patienter. HbA1C var stabilt hos både duloxetin-behandlede og placebo-behandlede patienter. Extension-fasen 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 duloxetin-behandlede 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 5 400 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 1 000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter: søvnighed, coma, 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: 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.

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, 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 1 913 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 Incontinece Episode Frequence (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 29 %).

I yderligere et studie, som var begrænset til patienter med svær stressinkontinens, 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 Loxentia nok ikke yde nogen fordele ud over 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 placebo-gruppen (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).

*Loxentia 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.

*Loxentia 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 konjugation. Duloxetins farmakokinetik viser stor variation mellem patienter (generelt 50-60 %), delvist på grund af køn, alder, ryger ikke-ryger status og CYP2D6 metaboliseringsstatus.

Absorption

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

Fordeling

Duloxetin har en cirka 96 % binding 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 cytocrom P450-2D6 og 1A2 katalyserer dannelsen af 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 kvinder, 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 plasma-clearance på 22-46 l/t. (gns. på 36 l/t.). Efter en oral dosis ligger den tilsyneladende plasma-clearance 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) (AUC-værdien forøges med ca. 25 %, og halveringstiden er ca. 25 % længere hos ældre), selv om størrelsesordenen på disse forandringer ikke er tilstrækkelig til at retfærdiggøre dosisjusteringer. Som en generel anbefaling bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*: Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) 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 plasma-clearance 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 plasmakoncentra­tionerne. Mængden af duloxetin i modermælk er ca. 7 μg/dag under en dosering på 40 mg to gange daglig. Laktationen påvirkede ikke farmakokinetikken for duloxetin.

**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 kun 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 for 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 levendefødsler 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 toxicitetstudie med 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:*

Saccharosekugler (saccharose og majstivelse)

Hypromellose 6 cP

Saccharose

Hypromellosephthalate

Talcum

Triethylcitrat

*Kapselskal:*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132)

Gul jernoxid (E172) – kun i 40 mg kapsler

Rød jernoxid (E172) – kun i 40 mg kapsler

Blæk (shellak, sort jernoxid (E172))

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 20 mg: 54662

40 mg: 54663

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. maj 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 26. marts 2025