

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Krka 30 mg enterokapsel, hard
Duloxetine Krka 60 mg enterokapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterokapsel inneholder 30 mg duloksetin (som duloksetinhydroklorid).
Hver enterokapsel inneholder 60 mg duloksetin (som duloksetinhydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt: sukrose.

Hver 30 mg enterokapsel inneholder opptil 43 mg sukrose.

Hver 60 mg enterokapsel inneholder opptil 87 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard

30 mg: Hvite til nesten hvite pellets i en hard gelatinkapsel størrelse 3 (gjennomsnittlig lengde; 15,9 mm). Kapselbunnen er hvit, og kapseltoppen er mørkeblå. Kapselbunnen er merket med 30 i svart.

60 mg: Hvite til nesten hvite pellets i en hard gelatinkapsel størrelse 1 (gjennomsnittlig lengde: 19,4 mm). Kapselbunnen er gulgrønn, og kapseltoppen er mørkeblå. Kapselbunnen er merket med 60 i svart.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av depressive lidelser.

Behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati.

Behandling av generalisert angstlidelse.

Duloxetine Krka er indisert til voksne.

For mer informasjon se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depressive lidelser

Anbefalt start- og vedlikeholdsdose er 60 mg én gang daglig, med eller uten mat. Doser over 60 mg én gang daglig, opp til maksimalt 120 mg daglig, er undersøkt ut fra et sikkerhetsperspektiv i kliniske studier. Det er imidlertid ikke klinisk evidens for at pasienter som ikke responderer på anbefalt startdose vil respondere på høyere doser.

Terapeutisk respons ses vanligvis etter 2 – 4 ukers behandling.

Etter fastslått antidepressiv respons, anbefales vedlikeholdsbehandling i flere måneder for å forhindre tilbakefall. For pasienter som responderer på duloksetin og med en historie med gjentatte depressive episoder, kan ytterligere langtidsbehandling med dosering 60 til 120 mg/dag vurderes.

Generalisert angstlidelse

Anbefalt startdose hos pasienter med generalisert angstlidelse er 30 mg én gang daglig, med eller uten mat. Hos pasienter med utilstrekkelig respons bør dosen økes til 60 mg, som er den vanlige vedlikeholdsdosen for flest pasienter.

Hos pasienter med komorbide depressive lidelser, er start- og vedlikeholdsdosen 60 mg én gang daglig (vennligst se også doseanbefalingen over).

Doser opptil 120 mg per dag har vist seg å være effektive og har blitt evaluert fra et sikkerhetsperspektiv i kliniske studier. Hos pasienter med utilstrekkelig respons på 60 mg, kan derfor en eskalering opptil 90 mg eller 120 mg vurderes. Doseeskalering bør baseres på klinisk respons og toleranse.

Etter fastslått respons, anbefales vedlikeholdsbehandling i flere måneder for å forhindre tilbakefall.

Smerter ved perifer diabetisk nevropati

Anbefalt start- og vedlikeholdsdose er 60 mg daglig, med eller uten mat. Doser over 60 mg én gang daglig, opp til maksimalt 120 mg daglig fordelt på like store doser, er undersøkt ut fra et sikkerhetsperspektiv i kliniske studier. Plasmakonsentrasjonen av duloksetin viser høy interindividuell variasjon (se pkt. 5.2). Enkelte pasienter som responderer utilstrekkelig på 60 mg vil derfor kunne ha nytte av en høyere dosering.

Behandlingsrespons bør evalueres etter 2 måneder. Hos pasienter med utilstrekkelig initial respons er det ikke sannsynlig å se økt respons etter dette tidsrommet.

Den behandlingsmessige nytten bør vurderes regelmessig (minst hver tredje måned) (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det anbefales ingen dosejustering hos eldre pasienter basert på alder alene. Som ved enhver legemiddelbehandling hos eldre bør det likevel utvises forsiktighet, særlig med Duloxetin Krka 120 mg daglig for depressive lidelser eller generalisert angstlidelse hvor tilgjengelige data er begrensede (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Duloxetin Krka må ikke anvendes til pasienter med en leversykdom som fører til nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 til 80 ml/min). Duloxetin Krka må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min, se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Duloksetin bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år til behandling av depressive lidelser av hensyn til forhold vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Sikkerhet og effekt av duloksetin til behandling av generalisert angstlidelse hos pediatriske pasienter i alderen 7 – 17 år er ikke fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 , 5.1 og 5.2.

Sikkerhet og effekt av duloksetin til behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati er ikke undersøkt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Seponering av behandlingen

Brå seponering bør unngås. Når behandlingen med Duloxetin Krka avsluttes, bør dosen gradvis reduseres over en periode på minst en til to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom uakseptable symptomer oppstår etter dosereduksjon eller ved seponering bør man overveie å gjenoppta tidligere forskrevet dose. Deretter kan legen fortsette en gradvis dosenedtrapping, men over lengre tid.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av Duloxetin Krka og ikke-selektive, irreversible monoaminooksidasehemmere (MAO- hemmere) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Leversykdom som kan resultere i nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Duloxetin Krka skal ikke brukes i kombinasjon med fluvoksamin, ciprofloksacin eller enoksacin (dvs. potente CYP1A2-hemmere), fordi kombinasjonen kan resultere i forhøyede plasmakonsentrasjoner av duloksetin (se pkt. 4.5).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (creatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Det er kontraindisert å starte behandling med Duloxetin Krka hos pasienter med ukontrollert hypertensjon som kan utsette pasienter for en potensiell risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mani og kramper

Duloxetin Krka bør anvendes med forsiktighet hos pasienter med tidligere mani eller en diagnose med bipolar lidelse og/eller kramper.

Mydriasis

Det er rapportert om tilfeller av mydriasis i forbindelse med duloksetin, og det skal derfor utvises forsiktighet ved forskrivning av Duloxetin Krka til pasienter med forhøyet intraokulært trykk eller til pasienter med risiko for akutt trangvinklet glaukom.

Blodtrykk og hjerterefrekvens

Duloksetin har hos noen pasienter vært forbundet med økt blodtrykk og klinisk signifikant hypertensjon. Dette kan skyldes den noradrenerge virkningen av duloksetin. Tilfeller av hypertensiv krise er rapportert med duloksetin, særlig hos pasienter med allerede eksisterende hypertensjon. Hos pasienter med kjent hypertensjon og/eller annen hjertesykdom, anbefales derfor blodtrykksmonitorering, særlig i løpet av første behandlingsmåned. Duloksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander der økt hjerterefrekvens eller blodtrykksstigning kan medføre risiko. Forsiktighet skal videre utvises når duloksetin anvendes samtidig med legemidler som kan redusere dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos pasienter som erfarer en fortsatt økning i blodtrykk under duloksetinbehandling, bør dosereduksjon eller gradvis seponering vurderes (se pkt. 4.8). Behandling med duloksetin bør ikke initieres hos pasienter med ukontrollert hypertensjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det forekommer økt plasmakonsentrasjon av duloksetin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på hemodialyse (kreatinin clearance < 30 ml/min). For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon se pkt. 4.3. Se pkt. 4.2 vedrørende pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Serotonergt syndrom

Behandling med duloksetin kan i likhet med andre serotonerge preparater føre til utvikling av serotonergt syndrom, en potensiell livstruende tilstand, spesielt ved samtidig bruk av andre serotonerge preparater (inkludert SSRIs, SNRIs, trisykliske antidepressiva, eller triptaner), med legemidler som hemmer serotoninmetabolismen som f.eks.: MAO-hemmere, med antipsykotika eller andre dopaminantagonister eller med buprenorfin som kan påvirke det serotonerge transmittersystemet (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hvis samtidig behandling med duloksetin og andre serotonerge legemidler som kan påvirke de serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystemene er klinisk indisert, anbefales det at pasientene overvåkes nøye, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner og koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, inkoordinasjon) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Johannesurt

Bivirkninger kan opptre oftere når Duloxetin Krka og urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) brukes samtidig.

Suicid

Depressive lidelser og generalisert angstlidelse:

Depresjon er forbundet med økt risiko for suicidale tanker, selvskading og suicid (suicidrelaterte hendelser). Risikoen vedvarer inntil betydelig remisjon inntre. Bedring vil nødvendigvis ikke inntre i løpet av de første ukene eller senere, og tett oppfølging av

pasienten er nødvendig inntil slik bedring inntreffer. Det er vanlig klinisk erfaring at risikoen for suicid kan øke i tidlig stadium av bedringen.

Forskrivning av Duloxetin Krka mot andre psykiatriske lidelser, kan også assosieres med en økt risiko for suicidrelaterte hendelser. Disse hendelsene kan i tillegg være komorbide med depressive lidelser. Ved behandling av andre psykiatriske lidelser bør derfor de samme forhåndsregler gjelde, som ved behandling av pasienter med depressive lidelser.

Pasienter med suicidrelaterte hendelser i sykehistorien eller som i vesentlig grad fremstår med suicidale tanker før behandlingsstart, har større risiko for suicidale tanker eller suicidal oppførsel, og bør få nøye oppfølging under behandling. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier av antidepressive legemidler ved psykiatriske lidelser viste en økt risiko for suicidal oppførsel med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Det er rapportert tilfeller av suicidale tanker samt suicidal oppførsel under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Tett oppfølging av pasienter og spesielt de med høy risiko bør ledsage legemiddelbehandlingen, spesielt tidlig i behandlingsforløpet og etter doseendringer. Pasienter (og pasientens omsorgspersoner) bør gjøres oppmerksomme på og se nøye etter tegn på klinisk forverring, suicidal oppførsel eller tanker og uvanlige endringer i oppførsel, og søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

Smerter ved perifer diabetisk nevropati:

Som for andre legemidler med tilsvarende farmakologisk virkemåte (antidepressiva), har det vært meldt om isolerte tilfeller av suicidale tanker og suicidal oppførsel under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling. Angående risikofaktorer for suicidalitet ved depresjon, se ovenfor. Legen bør oppfordre pasientene til å fortelle om triste tanker og følelser når som helst de måtte forekomme.

Bruk hos barn og ungdom under 18 år

Duloxetin Krka bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidale tanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne), er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer (se pkt. 5.1). I tillegg foreligger det ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling (se pkt. 4.8).

Blødning

Det er rapportert om unormale blødninger, som ekkymose, purpura og gastrointestinal blødning, ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) og serotonin/noradrenalin reopptakshemmere (SNRIs), inklusive duloksetin. Duloksetin kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6). Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar antikoagulantia og/eller legemidler som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (f.eks. NSAIDs eller acetylsalisylsyre (ASA)), samt hos pasienter med kjent blødningstendens.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert ved administrasjon av Duloxetin Krka, inkludert tilfeller med serumnatrium under 110 mmol/l. Hyponatremi kan være forårsaket av et syndrom som gir

nedsatt sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH). De fleste av disse tilfellene var hos eldre pasienter, spesielt sett i sammenheng med nylig endret væskebalanse eller tilstander som predisponerer for endring i væskebalansen i anamnesen. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med økt risiko for hyponatremi; som hos eldre, ved cirrhose, dehydrering eller hos pasienter behandlet med diuretika.

Seponering av behandlingen

Seponeringssymptomer er vanlige ved avbrutt behandling, særlig dersom seponering skjer brått (se pkt. 4.8). I kliniske studier framkom bivirkninger som følge av brå seponering hos ca. 45 % av Duloxetin Krka-behandlede pasienter og hos 23 % av pasientene på placebo. Risiko for seponeringssymptomer etter SSRIs og SRNIs kan avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsvarighet og dose, og hvor hurtig dosereduksjonen skjer. De vanligst rapporterte bivirkninger er listet opp i pkt. 4.8. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være svært intense. De opptrer gjerne i løpet av de første få dagene etter behandlingsslutt, men slike symptomer har også vært rapportert i svært sjeldne tilfeller hos pasienter som uforvarende har glemt en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner som regel i løpet av 2 uker, selv om det hos noen personer kan ta lenger tid (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor å redusere duloksetin gradvis ved seponering av behandlingen, over en periode på minst 2 uker, etter pasientens behov (se pkt. 4.2).

Eldre

Det foreligger kun begrensede data vedrørende bruk av Duloxetin Krka 120 mg hos eldre med depressiv lidelse og generalisert angstlidelse. Det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre ved den høyeste doseringen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Akathisi/psykomotorisk uro

Bruken av duloksetin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektiv ubehagelig eller plagsom uro og trang til bevegelse, som ofte gjør det umulig å sitte eller stå stille. Dette opptrer helst i løpet av de aller første behandlingsukene. Hos pasienter som utvikler slike symptomer kan doseøkning være skadelig.

Legemidler som inneholder duloksetin

Duloksetin anvendes under forskjellige handelsnavn og flere indikasjoner (behandling av smerter ved diabetisk nevropati, depressive lidelser, generalisert angstlidelse og stressinkontinens). Samtidig bruk av mer enn et av disse legemidlene bør unngås.

Hepatitt/økte leverenzymverdier

Tilfeller av leverskade, inkludert alvorlig økning i leverenzymverdier (> 10 ganger øvre grense for normalverdier), hepatitt og gulsott er rapportert med duloksetin (se pkt. 4.8). De fleste av bivirkningene oppsto i løpet av de første behandlingsmånedene. Typen leverskade var hovedsakelig hepatocellulær. Duloksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter behandlet med andre legemidler som er forbundet med leverskade.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Sukrose

Duloxetin Krka harde enterokapsler inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminooksidasehemmere (MAO-hemmere): På grunn av risiko for serotonergt syndrom bør duloksetin ikke anvendes i kombinasjon med ikke-selektive irreversible monoaminooksidasehemmere (MAO-hemmere), eller før minst 14 dager etter avsluttet behandling med en MAO-hemmer. Basert på duloksetins halveringstid, bør det gå minst 5 dager fra avsluttet Duloxetin Krka-behandling til start av behandling med en MAO-hemmer (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av Duloxetin Krka og selektive, reversible MAO-hemmere som moklobemid anbefales ikke (se pkt. 4.4). Linezolid, et antibiotikum, er en reversibel ikke-selektiv MAO-hemmer og bør ikke gis til pasienter som behandles med Duloxetin Krka (se pkt. 4.4).

CYP1A2-hemmere: CYP1A2 er involvert i metabolismen av duloksetin og samtidig bruk av duloksetin og potente CYP1A2-hemmere vil sannsynligvis resultere i høyere konsentrasjoner av duloksetin. Fluvoksamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hemmer, reduserte den tilsynelatende plasma clearance av duloksetin med omtrent 77 % og økte AUC₀₋₆ ganger.

Behandling med Duloxetin Krka bør derfor ikke kombineres med potente CYP1A2-hemmere som fluvoksamin (se pkt. 4.3).

CNS-legemidler: Risikoen ved kombinasjon av duloksetin og andre CNS-aktive legemidler er ikke systematisk undersøkt, unntatt de som er beskrevet under dette punktet. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet når Duloxetin Krka tas sammen med andre sentralstimulerende legemidler eller substanser inkludert alkohol, og sederende legemidler (f. eks. benzodiazepiner, morfinmimetika, antipsykotika, fenobarbital, sederende antihistaminer).

Serotonerge legemidler: Det er i sjeldne tilfeller rapportert om serotonergt syndrom hos pasienter som får behandling med SSRIs/SNRIs i kombinasjon med andre serotonerge legemidler. Det anbefales forsiktighet hvis Duloxetin Krka anvendes sammen med serotonerge legemidler som SSRIs, SNRIs, trisykliske antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, MAO-hemmere som moklobemid eller linezolid, Johannesurt (*Hypericum perforatum*) eller triptaner, buprenorfin, tramadol, petidin og tryptofan (se pkt. 4.4).

Duloksetins virkning på andre legemidler

Legemidler metabolisert via CYP1A2: Farmakokinetikken til teofyllin, et CYP1A2-substrat, ble ikke signifikant påvirket ved samtidig administrering av duloksetin (60 mg to ganger daglig).

Legemidler metabolisert via CYP2D6: Duloksetin er en moderat CYP2D6-inhibitor. Duloksetin gitt som 60 mg 2 ganger daglig sammen med en enkeltdose av desipramin, et CYP2D6-substrat, medførte en 3-dobling av AUC for desipramin. Samtidig bruk av duloksetin (40 mg to ganger daglig) øker steady-state AUC for tolterodin (2 mg to ganger daglig) med 71 %, men påvirker ikke farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroksymetabolitt, og det anbefales ingen dosejustering. Forsiktighet anbefales ved administrasjon av Duloxetin Krka sammen med legemidler som hovedsakelig metaboliseres

via CYP2D6 (risperidon, tricykliske antidepressiva [TCA], som nortriptilin, amitryptilin og imipramin), spesielt dersom disse legemidlene har et smalt terapeutisk vindu (som flekainid, propafenon og metoprolol).

Orale antikonseptiva og andre steroider: Resultater fra *in vitro*-studier viser at duloksetin ikke induserer CYP3As katalytiske aktivitet. Det er ikke utført spesifikke *in vivo*-interaksjonsstudier.

Antikoagulasjonsmidler og antiplatemidler: Det bør utvises forsiktighet når duloksetin kombineres med orale antikoagulasjonsmidler eller antiplatemidler på grunn av en potensiell økt blødningsrisiko som kan tilskrives en farmakodynamisk interaksjon. Det er videre rapportert en økning av INR når duloksetin ble administrert til pasienter som samtidig ble behandlet med warfarin. Samtidig administrering av duloksetin og warfarin ved steady-state hos friske frivillige, som del av en klinisk farmakologistudie, resulterte imidlertid ikke i en klinisk signifikant endring av INR fra baseline, eller i farmakokinetikken til R- eller S-warfarin.

Effekten av andre legemidler på duloksetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administrasjon av duloksetin og aluminium- og magnesiumholdige antacida, eller duloksetin og famotidin viste ingen signifikant effekt på absorpsjonshastighet eller absorpsjonsgrad av duloksetin etter en oral dosering på 40 mg.

CYP1A2-indusere: Det er vist at røykere har nesten 50 % lavere plasmakonsentrasjon av duloksetin sammenlignet med ikke-røykere i populasjonsfarmakokinetiske analyser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

I dyrestudier hadde duloksetin ingen effekt på mannlig fertilitet, og effekt hos kvinner ble vist kun ved doser som forårsaket maternell toksisitet.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved en systemisk eksponering (AUC) for duloksetin som er lavere enn maksimal klinisk eksponering (se pkt. 5.3).

To store observasjonsstudier tyder ikke på en samlet økt risiko for store medfødte misdannelser (én fra USA med 2500 eksponert for duloksetin i løpet av første trimester, og én fra EU med 1500 eksponert for duloksetin i løpet av første trimester). Analysen av spesifikke misdannelser, som hjertemisdannelser, viser inkonklusive resultater.

I EU-studien var maternell eksponering for duloksetin sent i graviditeten (når som helst fra uke 20 i svangerskapet til fødsel) forbundet med økt risiko for fødsel før termin (mindre enn fordoblet, tilsvarende ca. 6 flere premature fødsler per 100 kvinner behandlet med duloksetin sent i graviditeten). De fleste forekom mellom 35. og 36. svangerskapsuke. Denne sammenhengen ble ikke sett i USA-studien.

Data fra observasjonsstudier i USA har vist en økt risiko (mindre enn fordoblet) for postpartumblødning etter eksponering for duloksetin siste måneden før fødsel.

Epidemiologiske data antyder at bruk av SSRIs under graviditet, spesielt sent i svangerskapet, kan øke risikoen for persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Selv om det ikke har blitt gjort studier som undersøker assosiasjonen mellom PPHN og SNRI-behandling,

kan ikke denne potensielle risikoen utelukkes for duloksetin når man tar i betraktning den beslektede virkningsmekanismen (hemming av re-opptak av serotonin).

Som ved andre serotonerge legemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos barnet ved bruk av duloksetin hos mor nær termin. Seponeringssymptomer som er sett ved duloksetin kan være hypotoni, tremor, sitringer, vanskeligheter med å spise, pustevanskeligheter og kramper. Majoriteten av tilfellene har inntruffet enten ved fødsel eller i løpet av få dager etter fødselen.

Duloxetin Krka bør kun brukes under graviditet dersom den potensielle fordelene av behandlingen rettferdiggjør den potensielle risikoen for barnet. Kvinner bør rådes til å informere legen dersom de blir gravide, eller planlegger å bli gravide, under behandlingen.

Amming

Basert på en studie med 6 lakterende kvinner som ikke ammet barna sine, utskilles duloksetin i svært liten grad i human brystmelk. Beregnet døgndose for barnet i mg/kg utgjør omtrent 0,14 % av morens dose (se pkt. 5.2). Fordi sikkerheten til duloksetin hos spedbarn ikke er kjent, anbefales det ikke å anvende Duloxetin Krka under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Duloxetin Krka kan assosieres med sedasjon og svimmelhet. Pasienter bør derfor gjøres oppmerksomme på at deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner kan være påvirket.

4.8 Bivirkninger

a. Oversikt over sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkninger hos pasienter behandlet med Duloxetin Krka var kvalme, hodepine, munntørrehet, somnolens og svimmelhet. Imidlertid var størstedelen av de mest vanlige bivirkninger milde til moderate, de var vanligst tidlig i behandlingen, og de fleste tenderte til å opphøre ved videre behandling.

b. Oversikt over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 angir bivirkninger fra spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier.

Tabell 1: Bivirkninger

Frekvens estimer: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>				
		Laryngitt		
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaksjon Hypersensitivitets-	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
			reaksjoner	
<i>Endokrine sykdommer</i>				
			Hypotyreose	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>				
	Nedsatt matlyst	Hyperglykemi (rapportert spesielt hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatremi SIADH ⁶	
<i>Psykiatriske sykdommer</i>				
	Insomni Agitasjon Nedsatt libido Angst Uvanlig orgasme Uvanlige drømmer	Suicidale tanker ^{5,7} Søvnforstyrrelser Bruksisme Desorientering Apati	Suicidal atferd ^{5,7} Mani Hallusinasjoner Aggresjon og sinne ⁴	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine Somnolens	Svimmelhet Letargi Tremor Parestesi	Myokloni Akatisi ⁷ Nervøsitet Oppmerksomhetsforstyrrelse Dysgeusi Dyskinesi “Restless legs” syndrom Dårlig søvnkvalitet	Serotonergt syndrom ⁶ Krampeanfallet ¹ Psykomotorisk uro ⁶ Ekstrapyramidale symptomer ⁶	
<i>Øyesykdommer</i>				
	Uklart syn	Mydriasis Nedsatt syn	Glaukom	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Smerter i øret		
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpitasjoner	Takykardi Supraventrikulær arytmi, hovedsakelig atriell fibrillasjon		
<i>Karsykdommer</i>				
	Økt blodtrykk ³ Flushing	Synkope ² Hypertensjon ^{3,7} Ortostatisk hypotensjon ² Kalde ekstremiteter	Hypertensiv krise ^{3,6}	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Gjesping	Tetthet i halsen Neseblødning	Interstitiell lungesykdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Kvalme Munntørrhet	Konstipasjon Diaré Abdominal smerte Oppkast Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blødning ⁷ Gastroenteritt Raping Gastritt Dysfagi	Stomatitt Hematokesi Dårlig ånde Mikroskopisk kolitt ⁹	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				
		Hepatitt ³ Forhøyede leverenzymverdier (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase) Akutt leverskade	Leversvikt ⁶ Gulsott ⁶	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Økt svette Utslett	Svetting om natten Urtikaria Kontaktdermatitt Kaldsvetting Fotosensitivitetsreaksjoner Økt tendens til blåmerker	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angionevrotisk ødem ⁶	Kutan vaskulitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Muskel/skjelettsmerte Muskelspasmer	Stramme muskler Muskeltrekninger	Kjevesperre	
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>				
	Dysuri Pollakiuri	Urinretensjon Urinhesitasjon Nokturi Polyuri Redusert vannlating	Uvanlig urinlukt	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Eretil dysfunksjon Ejakulasjonsforstyrrelser Forsinket ejakulasjon	Gynekologisk blødning Menstruasjonsforstyrrelser Seksuell dysfunksjon Smerte i testiklene	Menopausale symptomer Galaktoré Hyperprolaktinemi Postpartum-blødning ⁶	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Fall ⁸ Fatigue	Brystmerter ⁷ Føle seg unaturlig Kuldefølelse Tørste Frysninger Sykdomsfølelse Varmefølelse Unormal gange		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Undersøkelser</i>				
	Redusert vekt	Økt vekt Forhøyet kreatinfosfokinase-verdier i blodet Forhøyet kaliumverdi i blodet	Økt kolesterolverdi i blodet	

1. Tilfeller av krampeanfall og tilfeller av tinnitus er også rapportert etter avsluttet behandling.
2. Tilfeller av ortostatisk hypotensjon og syncope er rapportert, spesielt ved behandlingsstart.
3. Se pkt. 4.4.
4. Tilfeller av aggresjon og sinne er rapportert særlig tidlig i behandlingen eller etter avsluttet behandling.
5. Tilfeller av suicidale tanker og suicidal oppførsel er rapportert under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).
6. Anslått frekvens basert på rapporterte bivirkninger etter markedsføring via bivirkningssrapporteringssystem; ikke sett i placebokontrollerte kliniske studier.
7. Ikke statistisk signifikant forskjell fra placebo.
8. Fall var mer vanlig hos eldre (≥ 65 år).
9. Anslått frekvens basert på alle data fra kliniske studier.
10. Estimert frekvens basert på placebo-kontrollerte kliniske utprøvinger.

c. Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Seponering av duloksetin (særlig ved plutselig opphør) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi eller elektrisk sjokk-lignende følelse, spesielt i hodet), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), fatigue, somnolens, opphisselse eller engstelse, kvalme og/eller brekninger, tremor, hodepine, myalgi, irritabilitet, diaré, hyperhidrose og vertigo er de mest vanlig rapporterte reaksjoner.

For SSRIs og SNRIs er slike hendelser vanligvis milde til moderate og selvbegrensende, hos noen pasienter, derimot, kan de opptre svært uttalt og/eller forlenget. Det anbefales derfor å foreta en gradvis nedtrapping av dosen når behandling med duloksetin ikke lenger er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

I 12-ukers akutfasen av tre kliniske studier med duloksetin hos pasienter med diabetisk nevropatisk smerte, ble det observert lave, men statistisk signifikante økninger i fastende blodglukosenivåer hos pasienter behandlet med duloksetin. HbA1c var stabilt både hos duloksetinbehandlede og hos placebobehandlede pasienter. I en forlenget studiefase, av opp til 52 ukers varighet, viste disse studiene en økning i HbA1c, både i duloksetingruppen og i gruppen som fikk rutinemessig behandling, men økning i snitt var 0,3 % større i den duloksetinbehandlede gruppen. Det var også en svak økning av fastebloodsukker og totalkolesterol blant duloksetinbehandlede pasienter, mens disse laboratorieprøvene viste et svakt fall i gruppen som ble behandlet som normalt.

Det hjertefrekvenskorrigerste QT-intervallet hos duloksetinbehandlede pasienter atskilte seg ikke fra de placebobehandlede. Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i QT, PR, QRS eller QTcB- målinger mellom duloksetinbehandlede og placebobehandlede pasienter.

d. Pediatrisk populasjon

Totalt er 509 pediatriske pasienter med depressiv lidelse i alderen 7 til 17 år og 241 pediatriske pasienter i alderen 7 til 17 år med generalisert angstlidelse behandlet med duloksetin i kliniske studier. Bivirkningsprofilen hos barn og ungdom var generelt lik den som ble sett hos voksne.

Totalt 467 pediatriske pasienter initielt randomisert til duloksetin, hadde i kliniske studier en gjennomsnittlig vektreduksjon på 0,1 kg ved 10 uker sammenlignet med en 0,9 kg gjennomsnittlig økning hos 353 placebobehandlede pasienter. I løpet av den 4 til 6-måneders forlengelsesperioden så man i gjennomsnitt for disse pasientene en trend mot vekt innenfor forventet baseline vektpercentil, basert på populasjonsdata fra alders- og kjønnsmatchede kontroller.

I studier på inntil 9 måneder ble en total gjennomsnittlig 1 % reduksjon i høydepercentil (reduksjon på 2 % hos barn (7-11 år) og en økning på 0,3 % hos ungdom (12- 17 år)) observert hos pediatriske pasienter behandlet med duloksetin (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert tilfeller av overdosering, alene eller i kombinasjon med andre legemidler, med duloksetindoser på 5400 mg. Det har forekommet dødsfall, og da hovedsakelig med en kombinasjon av overdoser, men også med duloksetin alene i en dose på ca. 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloksetin alene eller i kombinasjon med andre legemidler) omfatter somnolens, koma, serotonergt syndrom, kramper, brekninger og takykardi.

Det er ingen kjent antidot mot duloksetin men dersom serotonergt syndrom skulle oppstå kan spesifikk behandling overveies (som cyproheptadin og/eller temperaturregulering). Det skal etableres frie luftveier. Det anbefales å monitorere hjertefunksjon og andre vitale funksjoner, samt etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikkelskylling kan være indisert dersom denne foretas kort etter inntak eller hos pasienter med symptomer. Aktivt kull kan være nyttig til begrensnig av absorpsjon. Duloksetin har et stort distribusjonsvolum, og forsert diurese, hemoperfusjon og utskiftningstransfusjon har sannsynligvis ingen hensikt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX21.

Virkningsmekanisme

Duloksetin er en kombinert serotonin (5-HT) og noradrenalin (NA) reopptakshemmer. Det hemmer svakt reopptaket av dopamin uten signifikant affinitet for histaminerger, dopaminerger,

kolinerge og adrenerge reseptorer. Duloksetin viser en doseavhengig økning av ekstracellulære nivåer av serotonin og noradrenalin i forskjellige områder i hjernen hos dyr.

Farmakodynamiske effekter

Duloksetin normaliserte smerteterskelen i flere prekliniske modeller for nevropatisk og inflammatorisk smerte og dempet smerteadferden i en modell for vedvarende smerte. Den smertehemmende virkningen av duloksetin antas å være resultat av potensieringen av nedadgående hemmende smerteveier i det sentrale nervesystem.

Klinisk effekt og sikkerhet

Depressive lidelser

Duloksetin er undersøkt i et klinisk utprøvningsprogram hos 3158 pasienter (1285 pasientår) som oppfylte DSM-IV kriteriene for depressiv episode. Effekten av duloksetin ved anbefalt dose på 60 mg én gang daglig er vist i tre av tre mulige randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, fast dose akuttstudier hos voksne hjemmeboende med depressive lidelser. Totalt er duloksetins effekt vist ved daglige doser mellom 60 og 120 mg i fem av totalt syv randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, fast dose akuttstudier hos voksne med depressiv lidelse.

Duloksetin var statistisk overlegen placebo målt ved 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) totalskår (inkludert både emosjonelle og somatiske symptomer på depresjon). Respons- og remisjonsrate var også statistisk signifikant høyere med duloksetin sammenlignet med placebo. Kun en liten del av pasientene inkludert i de pivotale kliniske studiene hadde alvorlig depresjon (baseline HAM-D >25).

I en åpen profylaksestudie, ble pasienter som responderte på 12 ukers akuttbehandling med duloksetin 60 mg én gang daglig, randomisert til enten duloksetin 60 mg én gang daglig eller placebo i ytterligere 6 måneder. Duloksetin 60 mg én gang daglig viste en statistisk signifikant overlegenhet sammenlignet med placebo ($p=0,004$) på det primære endepunktet, profylakse mot tilbakefall av depresjon, målt ved tiden til tilbakefall. Insidens av tilbakefall i løpet av den 6-måneders dobbeltblinde oppfølgingsperioden var 17 % for duloksetin og 29 % for placebo.

I løpet av 52 uker med placebokontrollert dobbeltblind behandling, hadde pasienter med tilbakevendende alvorlig depressiv lidelse som ble behandlet med duloksetin signifikant lengre symptomfrie perioder ($p<0,001$) sammenlignet med pasienter randomisert til placebobehandling. Alle pasientene hadde tidligere respondert på duloksetin ved åpen duloksetinbehandling (28 til 34 uker) med dosering 60 til 120 mg/dag. I løpet av den 52 uker lange placebokontrollerte dobbeltblinde behandlingsfasen opplevde 14,4 % av pasientene som ble behandlet med duloksetin og 33,1 % av pasientene som ble behandlet med placebo en tilbakekomst av sine depressive symptomer ($p<0,001$).

Effekten av duloksetin 60 mg én gang daglig hos eldre pasienter med depressiv episode (≥ 65 år) ble spesielt undersøkt i en studie som viste en statistisk signifikant forskjell i reduksjon i HAMD17 score for duloksetinbehandlede pasienter sammenlignet med placebo. Eldre pasienter tolererte duloksetin 60 mg én gang daglig like godt som det som ble observert hos yngre. Data fra eldre pasienter som er gitt maksimal dose (120 mg daglig) er likevel begrensede, og det skal derfor utvises forsiktighet ved behandling hos denne aldersgruppen.

Generalisert angstlidelse:

Duloksetin var statistisk signifikant overlegen i forhold til placebo i fem av fem studier inkludert fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte akuttstudier og en åpen profylaksestudie hos voksne pasienter med generalisert angstlidelse. Duloksetin var statistisk signifikant overlegen i forhold til placebo målt ved forbedring i Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) totalskår og ved Sheehan Disability Scale (SDS) global funksjonell svekkelse skår. Respons-og remisjonshastigheten var også høyere med duloksetin sammenlignet med placebo. Ved betingelsene av forbedring av HAM-A totalskår viste duloksetin sammenlignbare effektresultater med venlafaksin.

I en åpen profylaksestudie, ble pasienter som responderte på 6 måneders akuttbehandling med "open-label" duloksetin, randomisert til enten duloksetin eller placebo i ytterligere 6 måneder. Duloksetin 60 mg til 120 mg én gang daglig viste en statistisk signifikant overlegenhet sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) på profylakse mot tilbakefall, målt ved tiden til tilbakefall. Insidens av tilbakefall i løpet av den 6-måneders dobbeltblinde oppfølgingsperioden var 14 % for duloksetin og 42 % for placebo.

Effekten av duloksetin 30-120 mg (fleksibel dosering) én gang daglig hos eldre pasienter (> 65 år) med generalisert angstlidelse ble evaluert i en studie som viste statistisk signifikant bedring i HAM-A totalscore for duloksetinbehandlede pasienter, sammenlignet med placebobehandlede pasienter. Effekt og sikkerhet for duloksetin 30-120 mg én gang daglig hos eldre pasienter med generalisert angstlidelse var tilsvarende det man så i studier hos yngre voksne pasienter. Imidlertid er data fra eldre pasienter eksponert for maksimal dose (120 mg daglig) begrenset og forsiktighet anbefales derfor når denne dosen brukes i den eldre populasjonen.

Smarter ved perifer diabetisk nevropati:

Effekten av duloksetin ved behandling av diabetisk nevropatisk smerte ble påvist i 2 randomiserte, dobbeltblindede placebokontrollerte studier med fast dose med varighet på 12 uker hos voksne (22 til 88 år) som hadde hatt diabetisk nevropatisk smerte i minst 6 måneder. Pasienter som tilfredsstilte diagnostiske kriterier for depressiv sykdom ble ekskludert i disse studiene. Primært effektmål var ukentlig gjennomsnitt for 24-timers smerte, som ble innhentet i daglige dagboknotater gjort av pasientene ved hjelp av en 11-punkts Likerts skala.

Begge studiene viste en signifikant reduksjon av smerten sammenliknet med placebo, for duloksetin 60 mg én gang daglig og 60 mg to ganger daglig. Hos noen pasienter kunne effekten ses i den første behandlingsuken. Forskjellen i gjennomsnittlig forbedring mellom de to aktive behandlingsarmene var ikke signifikant. Minst 30 % rapportert smertereduksjon ble notert hos omtrent 65 % av duloksetinbehandlede pasienter mot 40 % for placebo. Tilsvarende tall for minst 50 % smertereduksjon var henholdsvis 50 % og 26 %. Kliniske responsrater (50 % eller større bedring i smerte) ble analysert i henhold til hvorvidt pasienten opplevde somnolens under behandlingen. For pasienter som ikke opplevde somnolens ble klinisk respons observert hos 47% av pasientene som fikk duloksetin og 27 % av pasientene på placebo. Kliniske responsrater hos pasienter som opplevde somnolens var 60 % på duloksetin og 30 % på placebo. Pasienter som ikke hadde smertereduksjon på 30 % innen 60 dagers behandling ville sannsynligvis ikke nå dette nivået ved videre behandling.

I en åpen, ikke-kontrollert langtidsstudie ble smertereduksjonen opprettholdt i ytterligere 6 måneder hos pasienter som responderte på 8 ukers akuttbehandling med duloksetin 60 mg én gang daglig, målt som endring i gjennomsnittlig smerte i løpet av 24 timer ved bruk av Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrisk populasjon

Duloksetin er ikke undersøkt hos pasienter under 7 år. To randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppe kliniske studier ble gjennomført hos 800 pediatriske pasienter med depressiv lidelse i alderen 7 til 17 år (se pkt. 4.2). Disse to studiene inkluderte en 10 -ukers placebo og aktiv (fluoksetin) kontroll akutfase etterfulgt av en 6-måneders periode med forlenget aktivkontroll behandling. Verken duloksetinarmen (30-120 mg) eller armen med aktivkontroll (fluoksetin 20-40 mg) skilte seg statistisk signifikant fra placebo for endring fra baseline til endt studie i "Children's Depression Rating Scale- Revised" (CDRS-R) totalskår. Avslutning av behandling som følge av bivirkninger, for det meste p.g.a. kvalme, var høyere for pasienter som tok duloksetin sammenlignet med de som ble behandlet med fluoksetin. I løpet av akuttbehandlingsperioden på 10 uker ble suicidal atferd rapportert (duloksetin 0/333 [0 %], fluoksetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). I løpet av hele 36- ukerperioden av studien erfarte 6 av 333 pasienter intielt randomisert til duloksetin og 3 av 225 pasienter intielt randomisert til fluoksetin suicidal atferd (eksponeringsjustert insidens 0,039 tilfeller per pasientår duloksetin og 0,026 tilfeller for fluoksetin). I tillegg erfarte én pasient som gikk over fra placebo til duloksetin ett tilfelle av suicidal atferd mens han tok duloksetin.

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført hos 272 pasienter med generalisert angstlidelse, i alderen 7-17 år. Studien inkluderte en 10-ukers placebokontrollert akutfase etterfulgt av en forlenget behandlingsperiode på 18 uker. En fleksibel dosering ble brukt i denne studien, for å muliggjøre langsom doseøkning fra 30 mg én gang daglig til høyere doser (maks 120 mg én gang daglig). Behandling med duloksetin viste en statistisk signifikant større forbedring i GAD-symptomer, målt ved PARS alvorlighetsgrad score for GAD (gjennomsnittlig forskjell mellom duloksetin og placebo var 2,7 poeng [95 % KI 1,3-4,0]), etter 10 ukers behandling. Opprettholdelse av effekten er ikke vurdert. Det var ikke statistisk signifikant forskjell for avbrutt behandling p.g.a. bivirkninger mellom duloksetin og placebo i løpet av den 10 uker lange placebokontrollerte akutfasen. To pasienter som gikk over fra placebo til duloksetin etter den akutte fasen, opplevde selvmordsatferd under behandling med duloksetin i forlengelsesfasen. En konklusjon på samlet nytte/risiko i denne aldersgruppen er ikke etablert (se også pkt. 4.2 og 4.8).

En studie er utført hos pediatriske pasienter med juvenil primær fibromyalgi syndrom (JPFS). Det var ikke forskjell mellom den duloksetinbehandlede gruppen og placebogruppen for primært effektmål. Det er derfor ikke vist effekt i denne pediatriske pasientpopulasjonen.

Den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, parallellgruppe studien av duloksetin ble gjennomført hos 184 ungdommer i alderen 13 til 18 år (gjennomsnittlig alder 15,53 år) med JPFS. Studien omfattet en 13-ukers dobbeltblindet periode hvor pasientene ble randomisert til duloksetin 30 mg/60 mg eller placebo daglig. Duloksetin viste ikke effekt for reduksjon av smerte for det primære endepunktet, målt ved smerteskalaen Brief Pain Inventory (BPI) gjennomsnittlig smertescore. Minste kvadrat (LS) gjennomsnittlig endring fra baseline i BPI gjennomsnittlig smertescore etter 13 uker var -0,97 i placebogruppen, sammenlignet med -1,62 i gruppen duloksetin 30/60 mg ($p = 0,052$). Sikkerhetsresultatene fra denne studien var i samsvar med kjente sikkerhetsprofil for duloksetin.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med duloksetin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved depressive lidelser, smerter ved perifer diabetisk nevropati og generalisert angstlidelse. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Duloksetin administreres som en enkelt enantiomer. Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad av oksiderende enzymer (CYP1A2 og det polyforme CYP2D6), etterfulgt av konjugasjon. Duloksetins farmakokinetikk viser stor variasjon mellom pasienter (generelt 50–60 %), delvis på grunn av kjønn, alder, røyker/ikke-røyker og CYP2D6-metaboliseringsevne.

Absorpsjon

Duloksetin absorberes godt etter oral tilførsel med $C_{\max}$ 6 timer etter dosering. Absolutt oral biotilgjengelighet varierer fra 32 % til 80 % (gjennomsnitt 50 %). Matinntak forlenger tiden til $C_{\max}$ fra 6 til 10 timer og reduserer omfanget av absorpsjonen marginalt (omtrent 11 %). Disse endringene har ingen klinisk signifikans.

Distribusjon

Duloksetin er bundet omtrent 96 % til humane plasmaproteiner. Duloksetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon

Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad, og metabolittene utskilles hovedsakelig i urin. Begge cytokromene P450-2D6 og 1A2 katalyserer dannelsen av to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat av 4-hydroksy-duloksetin og sulfatkonjugat av 5-hydroksy, 6-metoksy-duloksetin. På bakgrunn av *in vitro*-forsøk betraktes duloksetins sirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloksetins farmakokinetikk er ikke spesielt undersøkt hos pasienter som har en redusert CYP2D6 metabolisme (poor metabolisers). Begrensede data tyder på at plasmanivået av duloksetin er høyere hos disse pasientene.

Eliminasjon

Halveringstiden for duloksetin varierer fra 8-17 timer (gjennomsnitt 12 timer). Etter intravenøs dosering varierer duloksetins plasmaclearance fra 22 liter/time til 46 liter/time (gjennomsnitt 36 liter/time). Etter oral dosering varierer tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin fra 33-261 liter/time (gjennomsnitt 101 liter/time).

Spesielle pasientgrupper

Kjønn: Det er funnet farmakokinetiske forskjeller mellom menn og kvinner (tilsynelatende plasmaclearance er omtrent 50 % lavere hos kvinner). Basert på overlappende verdier for clearance, rettfærdiggjør ikke kjønnsbaserte farmakokinetiske forskjeller å anbefale en lavere dosering til kvinnelige pasienter.

Alder: Det er funnet farmakokinetiske forskjeller mellom yngre og eldre kvinner (≥ 65 år) (AUC økes med ca 25 % og halveringstiden forlenges ca 25 % hos eldre). Størrelsesordenen på disse forandringene er ikke tilstrekkelig til å anbefale dosejusteringer. En generell anbefaling er å vise forsiktighet ved behandling av eldre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) i dialysebehandling hadde en doblett duloksetin $C_{\max}$ og doblett AUC-verdier sammenliknet med friske. Farmakokinetiske data for duloksetin er begrenset hos pasienter med mildt til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Moderat leversykdom (Child-Pugh klasse B) påvirket duloksetins farmakokinetikk. Sammenliknet med friske var den tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin 79 % lavere, den tilsynelatende terminale halveringstid 2,3 ganger lengre, og AUC

var 3,7 ganger høyere hos pasienter med moderat leversykdom. Det er ikke foretatt studier av farmakokinetikken til duloksetin og dets metabolitter hos pasienter med lett eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Ammende mødre: Fordelingen av duloksetin ble studert hos 6 ammende kvinner som var minst 12 uker post-partum. Duloksetin kan spores i brystmelk, og steady-state konsentrasjoner i brystmelk er omtrent en fjerdedel av plasmakonsentrasjonen. Duloksetinmengden i brystmelk er omtrent 7 mikrog/dag ved en dosering på 40 mg to ganger daglig. Laktasjon påvirker ikke farmakokinetikken til duloksetin.

Pediatrisk populasjon: Farmakokinetikk for duloksetin hos pediatriske pasienter med depressiv lidelse i alderen 7 til 17 år etter administrering av 20 mg til 120 mg én gang daglig ble karakterisert ved å benytte populasjonsmodelleringsanalyser basert på data fra 3 studier. Duloksetin steady state plasmakonsentrasjon hos pediatriske pasienter beregnet iflg. modell, var stort sett innenfor konsentrasjonsområdet observert hos voksne pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Duloksetin var ikke genotoksisk i en rekke standardtester og var ikke karsinogent hos rotter. Det er observert flerkjernede celler i lever ved fravær av andre histopatologiske endringer i karsinogenitetsstudier hos rotte. Den underliggende mekanisme og klinisk relevans er ukjent. Hunnmus som fikk duloksetin i 2 år viste økt insidens av hepatocellulære adenomer og karsinomer kun ved den høyeste dosering (144 mg/kg/dag), men disse ble betraktet å være sekundære til den mikrosomale enzyminduksjon i leveren. Relevansen av disse funn fra mus i forhold til mennesker er ukjent. Hunnrotter som fikk duloksetin (45 mg/kg/dag) før og under parring og i tidlig graviditet hadde nedsatt maternalt matinntak og kroppsvekt, avbrutt brunstsyklus, nedsatt indeks for levendefødsler og overlevelse hos avkom, samt forsinket vekst hos avkommet estimert til å være på sitt høyeste ved eksponeringsnivåer (AUC) tilsvarende maksimalt kliniske nivå. En embryotoksisitetsstudie hos kanin viste økt forekomst av kardiovaskulære- og skjelettmisdannelser ved lavere eksponeringsnivåer (AUC) enn tilsvarende maksimalt klinisk nivå. En annen studie der det ble testet på en høyere dose med et annet salt av duloksetin viste ingen misdannelser. Hos rotte framkalte duloksetin adferdsmessige bivirkninger hos avkommet i pre/postnatale toksisitetsstudier med doser under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier av unge rotter viser forbigående effekt på nevroatferd, signifikant reduksjon i kroppsvekt og fødeinntak, induksjon av leverenzymmer og forekomst av hepatocellulære vakuoler ved 45 mg/kg/dag. Generell toksisitetsprofil for duloksetin hos unge rotter var tilsvarende den for voksne rotter. NOEL (no-adverse effect level) ble satt ved 20 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold

Sukkerkuler (sukrose, maisstivelse)

Hypromellose 6 cP

Sukrose

Hypromelloseftalat

Talkum

Trietylsitrat

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Indigotin (E132)

Gult jernoksid (E172) – kun 60 mg kapsler

Trykkfarge (skjellakk, svart jernoksid (E172))

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistere (OPA/Alu/[HDPE/PE + DES av CaO/HDPE] folie – Alu/PE folie): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 100 harde enterokapsler, i en kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

30 mg: 14-10276

60 mg: 14-10277

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.03.2015

Dato for siste fornyelse: 17.02.2020

10. OPPDATERINGSDATO

03.01.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.felleskatalogen.no.