PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aritavi 30 mg hårda enterokapslar
Aritavi 60 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 30 mg duloxetin (som hydroklorid).
En kapsel innehåller 60 mg duloxetin (som hydroklorid).

30 mg: Hjälpämnen med känd effekt: En kapsel innehåller 100,6 mg sackaros.
60 mg: Hjälpämnen med känd effekt: En kapsel innehåller 201,3 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård enterokapsel.

En ogenomskinlig undre grå del märkt med ”DLX 30” och en ogenomskinlig övre blå del märkt med ”DLX 30”, längd 18 mm.
En ogenomskinlig undre grå del märkt med ”DLX 60” och en ogenomskinlig övre vit del märkt med ”DLX 60”, längd 20,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression.

Behandling av smärtsam diabetesneuropati.

Behandling av generaliserat ångestsyndrom.

Aritavi är indicerat för vuxna.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Egentlig depression
Startdos och rekommenderad underhållsdos är 60 mg en gång dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. Doser överstigande 60 mg en gång dagligen upp till en högsta dos på 120 mg per dag, har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Det finns dock inga kliniska data som tyder på att patienter som inte svarar på den initialt rekommenderade dosen har någon fördel av att dosen upptitreras.

Terapeutisk effekt observeras vanligen efter 2-4 veckors behandling.

Efter det att den antidepressiva effekten uppnåtts rekommenderas fortsatt behandling under flera månader för att undvika återfall. För patienter som har svarat på duloxetinbehandling och som tidigare haft flera återinsjuknanden i egentlig depression kan långtidsbehandling med doseringen 60-120 mg/dag övervägas.

Generaliserad ångest
Rekommenderad startdos för patienter med generaliserat ångestsyndrom är 30 mg dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. För patienter som inte svarar tillfredsställande bör dosen ökas till 60 mg, som är den vanliga underhållsdosen för de flesta patienter.

För patienter som samtidigt har egentlig depression bör start- och underhållsdosen vara 60 mg dagligen (se också doseringsrekommendationerna ovan).

Doser på upp till 120 mg dagligen har visat sig effektiva och har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Hos patienter med otillräckligt svar på 60 mg, kan man behöva överväga att öka dosen upp till 90 mg eller 120 mg. Dosökningen bör baseras på det kliniska svaret och tolerabiliteten.

Efter det att effekt uppnåtts rekommenderas fortsatt behandling under flera månader för att undvika återfall.

Smärtsam diabetesneuropati
Startdos och rekommenderad underhållsdos är 60 mg dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. Doser överstigande 60 mg en gång dagligen upp till en högsta dos på 120 mg per dag, jämnt fördelad över dagen, har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Plasmakoncentrationen av duloxetin visar stor variabilitet mellan individer (se avsnitt 5.2). Patienter som inte svarar tillfredsställande på dosen 60 mg kan därför bli hjälpta av en högre dos.

Behandlingssvaret skall utvärderas efter 2 månaders behandling. För patienter med otillfredsställande initialt behandlingssvar är det inte troligt att ytterligare effekt ses efter denna tid.

Förnyad bedömning av den terapeutiska nyttan skall göras regelbundet (minst var tredje månad) (se avsnitt 5.1).

<u>Särskilda patientgrupper</u>

Äldre
Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter baserat enbart på ålder. Vid behandling av äldre skall dock, liksom för andra läkemedel, försiktighet iakttas. Detta gäller särskilt vid behandling med Aritavi 120 mg per dag för egentlig depression eller generaliserat ångestsyndrom, där det finns begränsade data (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Aritavi får inte användas till patienter med leversjukdom som medför försämrad leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering erfordras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion, (kreatininclearance 30 till 80 ml/min). Aritavi får inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min; se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population
Duloxetin ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år för behandling av egentlig depression av säkerhets- och effektmässiga skäl (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).
Säkerhet och effekt för duloxetin för behandling av generaliserat ångestsyndrom för barn i åldern 7–17 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2. men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Säkerhet och effekt för duloxetin för behandling av smärtsam diabetesneuropati har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Utsättning av behandling
Abrupt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med Aritavi skall upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst 1 till 2 veckor för att reducera risken för utsättningssymtom (se avsnitten 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas mer gradvis.

Administreringssätt
För oral användning.
Kapslarna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med Aritavi och icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom med försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Aritavi skall inte användas i kombination med fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin (dvs. potenta CYP1A2-hämmare), eftersom kombinationen leder till ökad plasmakoncentration av duloxetin (se avsnitt 4.5).

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Initiering av behandling med Aritavi är kontraindicerad hos patienter med okontrollerad hypertoni på grund av en potentiell risk för hypertonisk kris (se avsnitten 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Mani och kramper
Aritavi skall användas med försiktighet till patienter med mani eller bipolär sjukdom och/eller kramper i anamnesen.

Mydriasis
Mydriasis har rapporterats i samband med duloxetinbehandling. Därför skall försiktighet iakttas då Aritavi förskrivs till patienter med ökat intraokulärt tryck eller patienter med risk för akut glaukom med trång kammarvinkel.

Blodtryck och hjärtfrekvens
Hos vissa patienter har blodtrycksförhöjning och kliniskt signifikant hypertoni observerats. Detta kan bero på duloxetins noradrenerga effekt. Fall av hypertonisk kris har rapporterats för duloxetin, särskilt hos patienter med tidigare hypertoni. Adekvat kontroll av blodtrycket rekommenderas därför, särskilt under den första behandlingsmånaden, hos patienter med känd hypertoni och/eller annan hjärtsjukdom. Duloxetin bör användas med försiktighet hos patienter vilkas tillstånd kan äventyras av ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck. Försiktighet bör också iakttas när duloxetin ges samtidigt med läkemedel som kan hämma dess metabolism (se avsnitt 4.5). Hos patienter som erhållit en bestående blodtrycksförhöjning under behandling med duloxetin bör dossänkning eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8). Behandling med duloxetin skall inte påbörjas hos patienter med okontrollerad hypertoni (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin förekommer hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlas med hemodialys (kreatininclearance <30 ml/min). För patienter med gravt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3. För information om patienter med lätt till måttligt försämrad njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Serotonergt syndrom
Liksom vid behandling med andra serotonerga läkemedel kan serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, förekomma under duloxetinbehandling, i synnerhet vid samtidig användning av andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI-läkemedel, SNRI-läkemedel, tricykliska antidepressiva och triptaner), med läkemedel som hämmar metabolismen av serotonin såsom MAO-hämmare, eller antipsykotika eller andra dopaminantagonister som kan påverka det serotonerga neurotransmittorsystemet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Symtom på serotonergt syndrom kan omfatta förändringar i psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

Om samtidig behandling med duloxetin och andra läkemedel som kan påverka det serotonerga och/eller dopaminerga neurotransmittorsystemet är kliniskt motiverad bör patienten observeras noggrant, i synnerhet i början av behandlingen och vid dosökningar.

Johannesört
En ökning av biverkningarna kan förekomma vid samtidig användning av Aritavi och naturläkemedel som innehåller johannesört (Hypericum perforatum).

Suicidrisk
Egentlig depression och generaliserat ångestsyndrom: Vid depressionstillstånd föreligger en ökad risk för självmordstankar, självdestruktivt beteende och självmord (självmordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission uppnåtts. Eftersom det kan ta flera veckor innan förbättring uppnås bör patienterna följas upp noggrant fram till dess att förbättring sker. Klinisk erfarenhet är att självmordsrisken kan vara förhöjd i det tidiga skedet av förbättringen.

Andra psykiatriska åkommor som Aritavi kan förskrivas för kan också förknippas med en ökad risk för suicidrelaterade händelser. Dessutom kan dessa åkommor vara komorbida med egentlig depression. Samma försiktighetsåtgärder som man vidtar när man behandlar patienter med egentlig depression, bör vidtas när man behandlar patienter med andra psykiatriska åkommor.

Patienter med suicidrelaterade händelser i anamnesen eller de som visar påtagliga självmordstankar före behandling har högre risk för självmordstankar eller självmordsbeteende och bör noggrant övervakas under behandlingen. En meta-analys av placebokontrollerade kliniska studier med antidepressiva läkemedel för psykiatriska sjukdomar visade att en ökad risk för självmordsbeteende förelåg med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter under 25 år.

Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under eller kort efter avslutad duloxetinbehandling (se avsnitt 4.8).

Patienterna, framförallt högriskpatienter, bör noggrant övervakas under behandlingen, särskilt under det tidiga skedet av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas vara observanta på om klinisk försämring, självmordsbeteende, självmordstankar eller onormala förändringar i beteendet inträffar och att omedelbart söka medicinsk hjälp om sådana symtom uppkommer.

Smärtsam diabetesneuropati: Liksom andra läkemedel med liknande farmakologisk verkan (antidepressiva) har enstaka fall av självmordsfantasier och självmordsbeteende rapporterats under eller kort efter avslutad duloxetinbehandling. Se ovan beträffande riskfaktorer för självmord vid

depression. Läkaren bör uppmana patienterna att rapportera sådana obehagliga tankar och känslor när de än uppkommer.

Pediatrisk population
Aritavi skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva läkemedel, jämfört med patienter som behandlats med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar om behandling skall patienten noggrant övervakas med avseende på självmordssymtom (se avsnitt 5.1). Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling (se avsnitt 4.8).

Blödningar
Blödningar, t ex ekkymos, purpura och gastrointestinal blödning, har rapporterats vid behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) och serotonin/noradrenalinåterupptags-hämmare (SNRI-läkemedel), inkluderande duloxetin. Försiktighet bör iakttas hos patienter som får antikoagulantia och/eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. NSAID eller acetylsalicylsyra (ASA)), och hos patienter med känd blödningsbenägenhet.

Hyponatremi
Hyponatremi har rapporterats under behandling med duloxetin, inklusive fall med serumnatrium lägre än 110 mmol/l. Hyponatremi kan vara ett tecken på inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH). Majoriteten av hyponatremifallen har rapporterats hos äldre, särskilt hos de som tidigare haft, eller de vars hälsotillstånd gör dem särskilt känsliga för ändrad vätskebalans. Försiktighet krävs hos patienter med förhöjd risk för hyponatremi, t ex äldre, cirrotiska eller uttorkade patienter eller patienter som behandlas med diuretika.

Utsättning av behandling
Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar förekom biverkningar vid abrupt avbrytande av behandling hos ungefär 45 % av patienterna som behandlades med duloxetin jämfört med 23 % av dem som erhöll placebo. Risken för utsättningssymtom med SSRI- och SNRI-läkemedel kan bero på flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. De vanligaste biverkningarna nämns i avsnitt 4.8. Vanligtvis är dessa symtom lätta till måttliga, men hos vissa patienter kan de vara allvarliga. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag glömt en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, men hos vissa individer kan de vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det rekommenderas därför att duloxetin trappas ut gradvis under minst 2 veckor när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Äldre
Data beträffande användning av duloxetin 120 mg till äldre patienter med egentlig depression och generaliserat ångestsyndrom är begränsade. Försiktighet skall därför iakttas vid behandling av äldre patienter med maximal dos (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Akatisi/psykomotorisk oro
Behandling med duloxetin har associerats med utveckling av akatisi som kännetecknas av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Detta uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

<u>Sexuell dysfunktion</u>

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

Läkemedel innehållande duloxetin
Duloxetin används under olika varumärken för olika indikationer (behandling av smärtsam diabetesneuropati, egentlig depression, generaliserat ångestsyndrom och ansträngningsinkontinens). Användning av fler än ett av dessa läkemedel samtidigt bör undvikas.

Hepatit/Förhöjda leverenzymvärden
Fall av leverskador, som inkluderade allvarligt förhöjda leverenzymvärden (> 10 gånger övre normalgräns), hepatit och gulsot har rapporterats med duloxetin (se avsnitt 4.8). De flesta fallen inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna var övervägande hepatocellulära. Duloxetin skall användas med försiktighet hos patienter som behandlas med andra läkemedel som kan ge leverskador.

Sackaros
Aritavi hårda enterokapslar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminooxidashämmare: På grund av risk för serotonergt syndrom skall duloxetin inte användas i kombination med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Minst 14 dagar bör förflyta efter avslutad behandling med en MAO-hämmare. Baserat på duloxetins halveringstid, bör minst fem dagar förflyta efter avslutad behandling med Aritavi, innan behandling med en monoaminoxidashämmare startas (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av Aritavi och selektiva, reversibla MAO-hämmare, som moklobemid, rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Linezolid, ett antibiotikum, är en reversibel och icke-selektiv MAO-hämmare och bör inte ges till patienter som behandlas med Aritavi (se avsnitt 4.4).

Hämmare av CYP1A2: Eftersom CYP1A2 är involverat i metabolismen av duloxetin, leder samtidig användning av duloxetin och potenta hämmare av CYP1A2 sannolikt till högre koncentrationer av duloxetin. Fluvoxamin (100 mg en gång dagligen), en potent CYP1A2-hämmare, minskade oralt plasmaclearance av duloxetin med cirka 77 % och ökade AUC_{o-t} 6-faldigt. Aritavi skall därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin (se avsnitt 4.3).

CNS-läkemedel: Risken att använda duloxetin i kombination med andra CNS-aktiva läkemedel har inte systematiskt utvärderats, utom i de fall som beskrivs i detta avsnitt. Följaktligen tillråds försiktighet när Aritavi ges i kombination med andra centralt aktiva läkemedel eller substanser, inklusive alkohol och sedativa läkemedel (t.ex. bensodiazepiner, morfinliknande substanser, neuroleptika, fenobarbital, sederande antihistaminer).

Serotonerga läkemedel: I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI-preparat/SNRI-preparat i kombination med andra serotoninaktiva läkemedel. Försiktighet tillråds om Aritavi används i kombination med serotonergt potenta antidepressiva medel som SSRI-preparat, SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, MAO-hämmare såsom moklobemid eller linezolid, johannesört (Hypericum perforatum), eller triptaner, tramadol, petidin och tryptofan (se avsnitt 4.4).

<u>Effekt av duloxetin på andra läkemedel</u>

Läkemedel som metaboliseras av CYP1A2: Farmakokinetiken av teofyllin, ett CYP1A2-substrat, påverkades inte signifikant genom samtidig administrering av duloxetin (60 mg två gånger dagligen).

Läkemedel som metaboliseras av CYP2D6: Duloxetin hämmar CYP2D6 till viss grad. När 60 mg duloxetin gavs två gånger dagligen samtidigt med en enkeldos av desipramin, ett CYP2D6 substrat, ökade AUC för desipramin trefalt. Samtidig administrering av duloxetin (40 mg två gånger dagligen) ökar AUC för tolterodin (2 mg två gånger dagligen) vid steady state med 71 % men farmakokinetiken hos dess aktiva 5-hydroximetabolit påverkas inte. Någon dosjustering rekommenderas därför inte. Försiktighet rekommenderas när Aritavi ges samtidigt med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6 (risperidon, tricykliska antidepressiva t.ex. nortriptylin, amitriptylin och imipramin) särskilt om de har ett snävt terapeutiskt index (t.ex. flekainid, propafenon och metoprolol).

Orala antikonceptionsmedel och andra steroider: Resultat från *in vitro*-studier visar att duloxetin inte inducerar den katalytiska aktiviteten av CYP3A. Specifika studier av läkemedelsinteraktioner *in vivo* har inte genomförts.

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande medel: Försiktighet bör iakttas när duloxetin ges samtidigt med orala antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmande medel på grund av en potentiellt ökad risk för blödning som anses bero på en farmakodynamisk interaktion. Dessutom har en ökning av INR (International Normalized Ratio) rapporterats vid samtidig administrering till patienter som behandlas med warfarin. Som del i en klinisk, farmakologisk studie undersöktes samtidig administrering av duloxetin och warfarin till friska försökspersoner under steady state-förhållanden. I denna studie konstaterades dock inte någon kliniskt signifikant förändring från studiestart av INR, ej heller i farmakokinetiken av R- eller S-warfarin.

Effekter av andra läkemedel på duloxetin

Antacida och H_2-antagonister: Samtidig administrering av duloxetin och antacida innehållande aluminium och magnesium eller duloxetin och famotidin påverkade inte signifikant absorptionshastighet eller absorptionsgrad av duloxetin efter administrering av en 40 mg oral dos.

CYP1A2-inducerare: Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att rökare har nästan 50 % lägre plasmakoncentration av duloxetin, jämfört med icke-rökare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet
I djurstudier hade Duloxetin ingen effekt på fertiliteten hos hanar, och effekt på fertiliteten hos honor sågs endast vid doser som orsakar toxicitet.

Graviditet
Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med duloxetin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid en lägre systemisk exponering (AUC) av duloxetin än den högsta kliniska exponeringen (se avsnitt 5.3).

Risken för människa är okänd.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Trots att inga studier har undersökt ett samband mellan PPHN och SNRI-behandling kan inte den potentiella risken uteslutas för duloxetin då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (hämning av serotoninåterupptaget).

Liksom för andra serotonerga läkemedel kan utsättningssymtom förekomma hos nyfödda, vars mödrar använt duloxetin i slutet av graviditeten. Utsättningssymtom för duloxetin kan vara hypotoni, tremor, darrningar, matningssvårigheter, andnöd och krampanfall. Majoriteten av fallen har inträffat vid förlossningen eller inom ett par dagar efter förlossningen.

Aritavi skall endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret. Kvinnor skall rådas att informera läkaren om de blir gravida eller planerar att bli gravida under behandlingen.

Amning
En studie på 6 lakterande patienter som inte ammade sina barn visade att duloxetin utsöndras i modersmjölk i mycket ringa grad. Barnets dagliga dos (mg/kg) uppskattas till ungefär 0,14 % av moderns dos (se avsnitt 5.2). Eftersom säkerheten av duloxetin på barn är okänd rekommenderas inte Aritavi under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av hur läkemedlet påverkar förmågan att köra bil och använda maskiner har genomförts. Det finns en risk att Aritavi kan vara sederande och ge yrsel. Patienterna bör informeras om att undvika att framföra fordon eller handha farliga maskiner ifall de upplever att läkemedlet är sederande eller ger yrsel.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med Aritavi var illamående, huvudvärk, muntorrhet, somnolens och yrsel. De flesta av de vanliga biverkningarna var dock lätta till måttliga, inträffade vanligtvis i början av behandlingen, och de flesta visade tendens att avta vid fortsatt behandling.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform
Tabell 1 upptar spontant rapporterade biverkningar och biverkningar som observerats i placebokontrollerade studier.

Tabell 1: Biverkningar
Frekvensangivelser: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100), sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Mycket sällsynta**
Infektioner och infestationer				
		Laryngit		
Immunsystemet				
			Anafylaktisk reaktion Överkänslighetsreaktion	
Endokrina systemet				
			Hypotyreos	
Metabolism och nutrition				
	Minskad aptit	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter)	Uttorkning Hyponatremi SIADH[6]	
Psykiska störningar				
	Insomni Agitation Nedsatt libido Ångest Onormal orgasm Onormala drömmar	Självmordsfantasier[5,7] Sömnstörningar Bruxism Desorientering Apati	Självmordsbeteende[5,7] Mani Hallucinationer Aggression och vrede[4]	
Centrala och perifera nervsystemet				
Huvudvärk Somnolens	Yrsel Letargi	Myoklonus Akatisi[7]	Serotonergt syndrom[6] Krampanfall[1]	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
	Tremor Parestesier	Nervositet Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dyskinesi Restless legs Dålig sömn	Psykomotorisk oro[6] Extrapyramidala symtom[6]	
Ögon				
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn	Glaukom	
Öron och balansorgan				
	Tinnitus[1]	Svindel Öronsmärta		
Hjärtat				
	Hjärtklappning	Takykardi Supraventrikulär arytmi, huvudsakligen förmaksflimmer		
Blodkärl				
	Blodtrycksökning[3] Blodvallningar	Svimning[2] Hypertoni[3,7] Ortostatisk hypotension[2] Extremitets-kyla	Hypertonisk kris[3,6]	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				
	Gäspningar	Svullnad i svalget Epistaxis	Interstitiell lungsjukdom[10] Eosinofil pneumoni[6]	
Magtarmkanalen				
Illamående Muntorrhet	Förstoppning Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blödning[7] Gastroenterit Rapningar Gastrit Dysfagi	Stomatit Hematochezi Dålig andedräkt Mikroskopisk kolit[9]	
Lever och gallvägar				
		Hepatit[3] Förhöjda leverenzymvärden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt[6] Gulsot[6]	
Hud och subkutan vävnad				
	Ökad svettning Utslag	Nattsvettning Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvettning Fotosensitivitetsreaktioner Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom[6] Angioneurotiskt ödem[6]	Kutan vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
	Muskuloskeletal smärta Muskelkramp	Muskelspänning Muskelryckningar	Trismus	
Njurar och urinvägar				
	Dysuri Pollakiuri	Urinretention Blåstömningssvårigheter	Avvikande urinlukt	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
		Nykturi Polyuri Minskat urinflöde		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
	Erektil dysfunktion Ejakulationsstörningar Fördröjd ejakulation	Gynekologisk blödning Menstruationsstörningar Sexuell funktionsstörning Testikelsmärta	Menopausala symtom Galaktorré Hyperprolaktinemi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Ökad fallrisk[8] Trötthet	Smärtor i bröstkorgen[7] Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Frossa Sjukdomskänsla Känna sig varm Gångrubbning		
Undersökningar				
	Viktminskning	Viktökning Förhöjning av kreatinfosfokinas i blodet Ökat blodkalium	Ökning av blodkolesterol	

1 Fall av krampanfall och fall av tinnitus har även rapporterats efter att behandlingen avslutats.
2 Fall av ortostatisk hypotoni och synkope har rapporterats, särskilt i början av behandlingen.
3 Se avsnitt 4.4.
4 Fall av aggression och vrede har rapporterats speciellt i början av behandlingen eller efter att behandlingen avslutats.
5 Fall av självmordsfantasier och självmordsbeteende har rapporterats under duloxetinbehandling eller kort efter avslutat behandling (se avsnitt 4.4).
6 Beräknad frekvens av biverkningar efter att läkemedlet börjat marknadsföras; ej observerade i placebo-kontrollerade kliniska prövningar.
7 Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.
8 Ökad fallrisk var vanligare hos äldre (≥65 års ålder).
9 Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar.
10 Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar

c. Beskrivning av vissa biverkningar
Utsättningssymtom är vanliga vid avbrytande av behandling med duloxetin (särskilt vid abrupt utsättning). Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier eller förnimmelser av elektriska stötar, särskilt i huvudet), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), trötthet, sömnighet, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, tremor, huvudvärk, myalgi, irritabilitet, diarré, kraftiga svettningar och svindel är de vanligast rapporterade biverkningarna.

Vanligtvis är dessa biverkningar med SSRI- och SNRI-läkemedel lätta till måttliga och övergående. Emellertid kan de hos vissa patienter vara allvarliga och/eller långvariga. När behandling med duloxetin inte längre behövs rekommenderas därför en gradvis nedtrappning av dosen (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Under den 12 veckor långa akuta fasen i tre kliniska studier på patienter med smärtsam diabetesneuropati sågs en liten men statistiskt signifikant ökning av blodglukos vid fasta hos patienter behandlade med duloxetin. HbA1c var stabilt hos både duloxetin- och placebobehandlade patienter. Under studiernas fortsättningsfas, som pågick i upp till 52 veckor, förekom en ökning av HbA1c hos både duloxetin- och rutinvårdsgruppen. Den genomsnittliga ökningen var dock 0,3 % högre i den duloxetinbehandlade gruppen. Det förekom också en liten ökning av blodglukos vid fasta

och totalkolesterol hos duloxetinbehandlade patienter, medan laboratorietest visade en liten sänkning i rutinvårdsgruppen.

QT-tider, korrigerade för hjärtfrekvens, skiljde sig inte mellan duloxetinbehandlade patienter och placebobehandlade patienter. Inga kliniskt signifikanta skillnader observerades med avseende på QT, PR, QRS eller QTcB mellan duloxetinbehandlade och placebobehandlade patienter.

d. Pediatrisk population
Totalt 509 patienter med egentlig depression i åldrarna 7-17 år och 241 patienter med generaliserat ångestsyndrom i åldrarna 7-17 år behandlades med duloxetin i kliniska prövningar. I allmänhet var biverkningarna av duloxetin hos barn och ungdomar samma som hos vuxna.

Totalt 467 pediatriska patienter som initialt randomiserats till duloxetin i kliniska prövningar, fick en genomsnittlig viktnedgång på 0,1 kg efter 10 veckor jämfört med en genomsnittlig viktuppgång på 0,9 kg hos 353 placebobehandlade patienter. Därefter, under en 4-6-månaders förlängningsperiod tenderade patienter i allmänhet att återgå till sin ursprungliga förväntade percentilvikt, baserat på populationsdata från barn och ungdomar med hänsyn till ålder och kön.

Studier på upp till 9 månader visade minskad percentillängd på i medeltal 1 % (minskning på 2 % hos barn (7-11 år) och ökning på 0,3 % hos ungdomar (12-17 år) hos duloxetinbehandlade pediatriska patienter (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Fall av överdosering med duloxetin, enbart eller i kombination med andra läkemedel, har rapporterats i doser på 5400 mg. Några dödsfall har inträffat, huvudsakligen i kombination med överdosering av andra läkemedel, men även för enbart duloxetin vid en dos om ungefär 1000 mg. Tecken och symtom på överdosering (duloxetin ensamt eller i kombination med andra läkemedel) inkluderade somnolens, koma, serotonergt syndrom, krampanfall, kräkning och takykardi.

Det finns ingen specifik antidot för duloxetin, men särskild behandling kan övervägas (t ex cyproheptadin och/eller temperaturkontroll) om serotonergt syndrom uppstår. Fria luftvägar bör säkerställas. Samtidigt med lämplig symtomatisk och understödjande behandling rekommenderas övervakning av hjärtfunktion och vitala tecken. Ventrikelsköljning kan vara indicerad om det sker tidigt efter intag eller hos patienter med symtom. Aktivt kol kan vara av värde för att begränsa absorptionen. Duloxetin har en stor distributionsvolym, varför forcerad diures, hemoperfusion och utbytesperfusion sannolikt inte är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel. ATC-kod: N06AX21.

Verkningsmekanism
Duloxetin är en kombinerad serotonin (5-HT)- och noradrenalinåterupptagshämmare. Det ger en svag hämning av dopaminåterupptaget med obetydlig affinitet till histaminreceptorer, dopaminerga, kolinerga och adrenerga receptorer. Duloxetin ökar, beroende på dos, de extracellulära serotonin- och noradrenalinnivåerna i flera olika områden i hjärnan hos djur.

Farmakodynamiska effekter
Duloxetin normaliserade smärttröskeln i flera prekliniska modeller av neuropatisk och inflammatorisk smärta och försvagade smärtbeteendet i en modell av ihållande smärta. Duloxetins smärthämmande effekt antas bero på potentiering av de nedåtgående smärthämmande banorna inom centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet
Egentlig depression: Aritavi har undersökts i en klinisk studie omfattande 3 158 patienter (exponering under 1 285 patientår), som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för egentlig depression. Effekten av den rekommenderade dosen Aritavi 60 mg en gång dagligen visades i tre av tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, akutstudier med fast dos på vuxna öppenvårdspatienter med egentlig depression. Totalt har Aritavis effekt visats för dagsdoser mellan 60 och 120 mg i totalt fem av sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, akutstudier med fast dos till vuxna öppenvårdspatienter med egentlig depression.

Aritavi visade statistisk överlägsenhet gentemot placebo med bättre totalpoäng mätt på Hamilton Depression Rating Scale 17-punktsskala (HAM-D) (inkluderande både emotionella och somatiska depressionssymtom). Frekvensen patienter som svarade på behandlingen och remissionsfrekvensen var också statistiskt signifikant högre med duloxetin än med placebo. Endast en liten andel av de patienter som ingick i de kliniska nyckelstudierna hade svår depression (basvärde HAM-D >25).

För att studera förebyggande av återfall, randomiserades patienter som svarat på en öppen, 12-veckors akut behandling med Aritavi 60 mg en gång dagligen till ytterligare 6 månaders behandling med antingen Aritavi 60 mg en gång dagligen eller placebo. Aritavi 60 mg en gång dagligen visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo (p=0,004) vad gäller den primära resultatparametern, förebyggande av återfall i depression, mätt som tid till återfall. Återfall under den dubbelblinda uppföljningsperioden om 6 månader var 17 % respektive 29 % för duloxetin och placebo.

Under 52 veckors placebokontrollerad dubbelblind behandling hade duloxetinbehandlade patienter med recidiverande egentlig depression signifikant längre symtomfri period (p<0,001) jämfört med patienter randomiserade till placebo. Alla patienter hade tidigare svarat på duloxetin vid öppen duloxetinbehandling (28 till 34 veckor) med dosen 60-120 mg/dag. Återfallsfrekvensen under 52 veckors placebokontrollerad dubbelblind behandling var 14,4 % för duloxetinbehandlade patienter och 33,1 % för placebobehandlade patienter (p<0,001).

Effekten av Aritavi i en dos av 60 mg en gång dagligen på äldre deprimerade patienter (≥ 65 år) undersöktes specifikt i en studie. Statistiskt signifikant skillnad visades i minskning av HAM-D 17-poäng för duloxetinbehandlade patienter jämfört med placebo. Tolerabiliteten av Aritavi 60 mg en gång dagligen hos äldre var jämförbar med den som observerades hos yngre vuxna patienter. Data på äldre patienter som fått maximal dos (120 mg per dag) är dock begränsade och försiktighet rekommenderas därför vid behandling av denna patientpopulation.

Generaliserat ångestsyndrom: Aritavi visade sig vara statistiskt signifikant överlägset placebo i fem av fem studier, inkluderande fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade akuta studier och en återfallsförebyggande studie hos vuxna patienter med generaliserat ångestsyndrom.

Duloxetin visade sig vara statistiskt signifikant överlägset placebo mätt som förbättring i totalpoäng i Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) och i poäng för total funktionsnedsättning i Sheehan Disability Scale (SDS). Frekvensen för behandlingssvar och förbättring var också bättre för duloxetin jämfört med placebo. Duloxetin visade jämförbar effekt med venlafaxin när det gäller förbättring av totalpoäng i HAM-A.

I en återfallsförebyggande studie, randomiserades patienter som svarade på 6 månaders akut behandling med duloxetin till antingen duloxetin eller placebo i ytterligare 6 månader. Duloxetin 60 mg till 120 mg en gång dagligen visade sig vara statistiskt signifikant överlägset mot placebo (p<0,001) när det gäller förebyggande av återfall, mätt som tid till återfall. Frekvensen av återfall

under den 6-månaders dubbelblinda uppföljningsperioden var 14 % för duloxetin och 42 % för placebo.
Effekten av duloxetin 30-120 mg (flexibel dosering) en gång dagligen till äldre patienter (> 65 år) med generaliserat ångestsyndrom utvärderades i en studie som visade statistiskt signifikant förbättring i HAM-A total poäng för duloxetinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Effekten och säkerheten av duloxetin 30-120 mg en gång dagligen till äldre patienter med generaliserat ångestsyndrom var liknande den som sågs i studier med yngre vuxna patienter. Data beträffande äldre patienter som fått maximal dos (120 mg per dag) är dock begränsade och därmed rekommenderas försiktighet vid användning av denna dos till äldre patienter.

Smärtsam diabetesneuropati: Duloxetinets effekt på smärtsam diabetesneuropati fastställdes i 2 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, 12-veckorsstudier med fast dos på vuxna patienter (22 till 88 år) som haft smärtsam diabetesneuropati i minst 6 månader. Patienter som uppfyllde diagnostiska kriteria för egentlig depression exkluderades från dessa studier. Den primära resultatparametern var veckomedelvärdet på den genomsnittliga smärtan under 24 timmar, registrerat dagligen i en dagbok på en 11 punkters Likertskala.

I båda studierna reducerades smärtan signifikant av 60 mg duloxetin en gång respektive två gånger dagligen jämfört med placebo. Hos vissa patienter var effekten märkbar under behandlingens första vecka. Skillnaden i genomsnittlig förbättring mellan de två aktiva behandlingsarmarna var inte signifikant. Minst 30 % smärtreduktion rapporterades hos cirka 65 % av de duloxetinbehandlade patienterna jämfört med 40 % hos de placebobehandlade. Motsvarande siffror för minst 50 % smärtreduktion var 50 % respektive 26 %. En analys genomfördes för patienter med klinisk svarsfrekvens (50 % eller större förbättring) beträffande förekomst av somnolens under behandlingen. För patienter som inte upplevde somnolens observerades klinisk respons hos 47 % av de duloxetinbehandlade patienterna och 27 % av de patienter som fick placebo. För patienter som blev somnolenta observerades klinisk respons hos 60 % av de duloxetinbehandlade patienterna och 30 % av de patienter som fick placebo. Det ansågs osannolikt att patienter som inte erhöll en smärtreduktion på 30 % inom 60 dagar skulle uppnå denna nivå av smärtlindring med fortsatt behandling.

En öppen okontrollerad långtidsstudie, visade att patienter som svarat på 8 veckors akut behandling med duloxetin 60 mg en gång dagligen hade fortsatt smärtreduktion vid ytterligare 6 månaders behandling, mätt som förändring i dygnsmedelsmärta (Brief Pain Inventory (BPI)).

<u>Pediatrisk population</u>
Duloxetin har inte studerats på patienter under 7 års ålder. Två randomiserade, dubbelblinda, parallella kliniska prövningar genomfördes med 800 pediatriska patienter i åldern 7-17 år med egentlig depression (se avsnitt 4.2). Båda studierna inkluderade en 10 veckors kontrollerad inledningsfas med placebo och aktiv (fluoxetin) kontroll, följt av en 6 månaders period av förlängd behandling med aktiv kontroll. Varken duloxetin (30-120 mg) eller aktiv kontroll (fluoxetin 20-40 mg) visade en statistisk signifikant skillnad från placebo, från studiens början till dess slut, i Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) total score. Andelen avbrott i behandlingen p.g.a. biverkningar var högre hos patienter som tagit duloxetin jämfört med de som tagit fluoxetin, huvudsakligen p.g.a. illamående. Under den 10-veckors inledande behandlingsperioden rapporterades självmordsbeteende (duloxetin 0/333 [0 %], fluoxetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Under hela 36-veckorsperioden som studien pågick uppvisade 6 av 333 patienter som initialt randomiserats till duloxetin och 3 av 225 patienter som initialt randomiserats till fluoxetin självmordsbeteende (exponeringsjusterad incidens 0,039 händelser per patientår för duloxetin och 0,026 per patientår för fluoxetin). Dessutom uppvisade en patient som gick över från placebo till duloxetin ett självmordsbeteende när patienten tog duloxetin.

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie genomfördes med 272 patienter i åldern 7-17 år med generaliserat ångestsyndrom (GAD). Studien inkluderade en 10 veckors placebo-kontrollerad inledningsfas följt av en 18 veckors behandlingsperiod. En flexibel doseringsregim användes i denna studie för att möjliggöra långsam upptrappning av dosen från 30 mg en gång dagligen till högre dos (maximalt 120 mg en gång dagligen). Behandling med duloxetin visade

en statistiskt signifikant större förbättring av GAD symtomen, mätt med PARS severity score för GAD (genomsnittlig skillnad mellan duloxetin och placebo på 2,7 poäng [95 % CI 1,3-4,0]), efter 10 veckors behandling. Bibehållandet av effekten har inte utvärderats. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i behandlingsavbrott på grund av biverkningar mellan duloxetin och placebo under den 10 veckor långa inledande behandlingsfasen. Två patienter som övergått från placebo till duloxetin efter den inledande fasen upplevde självmordsbeteende under förlängningsfasen med duloxetin. En slutsats av den övergripande nyttan/risken hos denna åldersgrupp har inte fastställts (se även avsnitt 4.2 och 4.8).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för duloxetin för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av egentlig depression, smärtsam diabetesneuropati och generaliserat ångestsyndrom. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Duloxetin ges som en enda enantiomer. Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning av oxiderande enzymer (CYP1A2 och polymorft CYP2D6) och konjugeras därefter. Duloxetins farmakokinetik uppvisar stor interindividuell variation (vanligen 50-60 %), delvis beroende på kön, ålder, rökning och förmåga till metabolism via enzymet CYP2D6.

Absorption
Duloxetin absorberas väl efter oral administrering med Cmax 6 timmar efter dosintag. Absolut oral biotillgänglighet av duloxetin varierar från 32 % till 80 % (medelvärde 50 %). Föda fördröjer tiden till maximal koncentration från 6 till 10 timmar och minskar absorptionsgraden marginellt (cirka 11 %). Dessa förändringar har ingen klinisk betydelse.

Distribution
Duloxetin binds till cirka 96 % till humana plasmaproteiner. Duloxetin binder till både albumin och surt alfa-1- glykoprotein. Proteinbindningen påverkas ej av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism
Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning, och metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Både cytokrom P450-2D6 och 1A2 katalyserar bildningen av de två huvudmetaboliterna glukuronidkonjugat av 4-hydroxiduloxetin och sulfatkonjugat av 5-hydroxi-6-metoxiduloxetin. Baserat på studier in vitro anses metaboliterna av duloxetin i cirkulationen vara farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 har inte undersökts specifikt. Begränsade data tyder på att plasmanivåerna av duloxetin är högre hos dessa patienter.

Eliminering
Halveringstiden för eliminationen av duloxetin varierar från 8 till 17 timmar (medelvärde 12 timmar). Duloxetins plasmaclearance varierar efter en intravenös dos från 22 l/timme till 46 l/timme (medelvärde 36 l/timme). Oralt plasmaclearance av duloxetin efter en oral dos varierar från 33 l/timme till 261 l/timme (medelvärde 101 liter/timme).

Särskilda patientgrupper
Kön: Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan män och kvinnor (oralt plasmaclearance är cirka 50 % lägre hos kvinnor). Lägre dos till kvinnor rekommenderas dock ej, eftersom de könsspecifika farmakokinetiska skillnaderna faller inom variationen för clearance.

Ålder: Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan yngre och äldre kvinnor (≥65 år) (AUC ökar med ungefär 25 % och halveringstiden är ungefär 25 % längre hos äldre). Storleken på förändringarna är dock inte tillräcklig för att motivera en dosjustering. Generellt tillråds försiktighet vid behandling av äldre (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion: Dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet uppvisade dubbelt så höga C_{max}- och AUC-värden för duloxetin, jämfört med friska försökspersoner. Farmakokinetiska data för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion är begränsade.

Nedsatt leverfunktion: Måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass B) påverkade duloxetins farmakokinetik. Oralt plasmaclearance för duloxetin var 79 % lägre, terminal halveringstid 2,3 gånger längre och AUC 3,7 gånger större hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, jämfört med friska försökspersoner. Duloxetins och dess metaboliters farmakokinetik har inte studerats på patienter med lätt eller grav leversjukdom.

Ammande mödrar: Distributionen av duloxetin har undersökts hos sex ammande kvinnor, för vilka minst 12 veckor förflutit sedan förlossningen. Duloxetin påvisades i bröstmjölk och koncentrationen vid steady state var ungefär en fjärdedel av den i plasma. Mängden duloxetin i bröstmjölk är ungefär 7 µg/dag vid en dosering på 40 mg två gånger dagligen. Amning påverkade inte duloxetins farmakokinetik.

Pediatrisk population: Farmakokinetiken för duloxetin hos pediatriska patienter i åldern 7-17 år med egentlig depression efter oral administration med doseringen 20-120 mg en gång dagligen karakteriserades genom att man använde analyser av befolkningsmodeller, baserade på data från 3 studier. Steady state-koncentrationen av duloxetin i plasma för pediatriska patienter som förutsågs i modellen var mestadels inom koncentrationsintervallet som observerats för vuxna patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Duloxetin var inte genotoxiskt i gängse standardtest och var inte karcinogent på råtta. I karcinogenicitetstudien på råtta sågs multinukleära celler i levern utan andra histopatologiska förändringar. Bakomliggande mekanism och klinisk betydelse är okända. Honmöss, som erhållit duloxetin i 2 år, hade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom men endast vid den högre doseringen (144 mg/kg/dag), och dessa ansågs vara sekundära till den mikrosomala leverenzyminduktionen. Betydelsen för människa av dessa data på möss är okänd. Hos honråttor, som erhållit duloxetin (45 mg/kg/dag) före och under parning och under tidig dräktighet, observerades minskad födokonsumtion och kroppsvikt hos modern, störd estruscykel, minskat antal födslar med levande avkomma, minskad överlevnad och en hämmad tillväxt hos avkomman vid en systemisk exponering som högst beräknats motsvara den kliniskt maximala (AUC). I en embryotoxicitetsstudie på kanin observerades en högre frekvens kardiovaskulära missbildningar och skelettdeformiteter vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC). Inga missbildningar observerades i en annan studie med högre dos av ett annat duloxetinsalt. I en pre-/postnatal toxicitetsstudie på råtta framkallade duloxetin negativa effekter på beteendet hos avkomman vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC).

Studier på unga råttor visar övergående kognitiva effekter, samt signifikant minskad kroppsvikt och födokonsumtion, hepatisk enzyminduktion och hepatocellulär vakuolisering vid 45 mg/kg/dag. Toxicitetsprofilen för duloxetin hos unga råttor var liknande den hos vuxna råttor. Nivån där man inte såg någon negativ effekt bestämdes till 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

<u>Kapselns kärna:</u>
Sockersfärer (innehåller sackaros, majsstärkelse)
Hypromellosftalat (HP-55)
Hypromellos (E15 LV)
Trietylcitrat
Hydroxipropylcellulosa
Talk

Kapselns filmdragering:
30 mg:
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Briljantblått FCF (E133)
Svart järnoxid (E172)
Tryckbläck

60 mg:
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)
Tryckbläck

Tryckbläcket innehåller:
Shellack
Propylenglykol

Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med PP-skruvlock med integrerad silikageltorkmedel:

Förpackningsstorlekar 30 mg: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 kapslar.
Förpackningsstorlekar 60 mg: 28, 30, 56, 60, 84 och 90 kapslar.

AL/AL blister:
Förpackningsstorlekar 30 mg: 7, 10, 14, 28, 30 och 100 kapslar
Förpackningsstorlekar 60 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56 och 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 51698
60 mg: 51699

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-07-02/2019-12-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-11-18