

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duloxetine Sandoz 30 mg hårda enterokapslar

Duloxetine Sandoz 60 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård enterokapsel innehåller 30 mg duloxetin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård enterokapsel innehåller 1,85 mg laktos (som monohydrat) och 0,167 mg allurarött AC (E129).

Varje hård enterokapsel innehåller 60 mg duloxetin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård enterokapsel innehåller 0,152 mg para-orange (E110), 3,7 mg laktos (som monohydrat) och 0,390 mg allurarött AC (E129).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård enterokapsel.

30 mg hård enterokapsel

Kapsel med ogenomskinlig mörkblå överdel och ogenomskinlig vit underdel märkt med "30" som innehåller fyra vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter.

Kapselstorlek: ungefär 18 mm.

60 mg hård enterokapsel

Kapsel med ogenomskinlig mörkblå överdel och ogenomskinlig gul-grön underdel märkt med "60" som innehåller åtta vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter.

Kapselstorlek: ungefär 24 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression.

Behandling av smärtsam diabetesneuropati.

Behandling av generaliserat ångestsyndrom.

Duloxetine Sandoz 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 upptreras.

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.

Generaliserat ångestsyndrom

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).

Särskilda populationer

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 Duloxetine Sandoz 120 mg per dag för egentlig depression eller generaliserat ångestsyndrom, där det finns begränsade data (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Duloxetin 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). Duloxetin 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 säkerhetes- 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.

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 duloxetin 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.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Leversjukdom med försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Duloxetin 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 duloxetin är kontraindicerad hos patienter med okontrollerad hypertoni på grund av en potentiell risk för hypertonisk kris (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Mani och kramper

Duloxetin 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 duloxetin 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, vilket 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/Malignt neuroleptikasyndrom

Liksom vid behandling med andra serotonerga läkemedel kan serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom (NMS), 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 neurotransmittersystemet, eller med buprenorfin (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). Serotonergt syndrom i sin allvarligaste form kan likna NMS som inkluderar hypertermi, muskelstelhet, förhöjda serumkreatinkinasnivåer, autonom instabilitet med möjlig snabb fluktuation av vitala tecken och psykiatrisk statusförändring.

Om samtidig behandling med duloxetin och andra läkemedel/neuroleptika som kan påverka det serotonerga och/eller dopaminerga neurotransmittersystemet 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 duloxetin och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Sexuell dysfunktion

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.

Suicidrisk

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

Andra psykiatriska åkommor som duloxetin 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 någon 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.

Barn och ungdomar under 18 år

Duloxetin 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. Duloxetin kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6). 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 duloxetinbehandling, 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 iaktas 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 karaktäriseras 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.

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 gulstot 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.

Duloxetine Sandoz hårda enterokapslar innehåller laktos, allurarött AC (E129), natrium och para-orange (E110)

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller allurarött AC (E129) som kan ge allergiska reaktioner. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård enterokapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

60 mg hård enterokapsel innehåller också

Detta läkemedel innehåller para-orange (E110) som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

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 Duloxetine Sandoz, innan behandling med en monoaminoxidashämmare startas (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av duloxetin 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 duloxetin (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_{0-t} 6-faldigt. Duloxetine Sandoz 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 Duloxetine Sandoz ges i kombination med andra centralt aktiva läkemedel eller substanser, inklusive alkohol och sedativa (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 Duloxetine Sandoz 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, buprenorfin och tryptofan (se avsnitt 4.4).

Effekt av duloxetin på andra läkemedel

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 Duloxetine Sandoz 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 H₂-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-inducere: Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att rökare har nästan 50 % lägre plasmakoncentration av duloxetin, jämfört med icke-rökare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid en lägre systemisk exponering (AUC) av duloxetin än den högsta kliniska exponeringen (se avsnitt 5.3).

Två stora observationsstudier tyder inte på någon allmän ökad risk för större medfödd missbildning (en studie från USA inkluderade 2 500 exponerade för duloxetin under första trimestern och en

studie från EU inkluderade 1 500 exponerade för duloxetin under första trimestern). Analyser av specifika missbildningar såsom hjärtmisbildningar visar ofullständiga resultat.

I EU-studien var moderns exponering för duloxetin under sen graviditet (när som helst från 20 veckors gestationsålder till förlossning) förenad med en ökad risk för prematur födsel (mindre än två gånger så stor, vilket motsvarar ytterligare cirka 6 extra för tidiga födselar per 100 kvinnor vilka behandlats med duloxetin sent i graviditeten). Majoriteten av dessa inträffade mellan 35 och 36 veckors graviditet. Detta samband sågs inte i den amerikanska studien.

Observationsdata från studien i USA visar en ökad risk (mindre än 2 gånger så stor) för postpartumblödning efter exponering för duloxetin under månaden före förlossning.

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.

Duloxetine Sandoz 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 ammande 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 Duloxetine Sandoz under 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Det finns en risk att duloxetin 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. Summering av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med duloxetin 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. Summering av biverkningar i tabellform

Tabell 1 upptar spontant rapporterade biverkningar och biverkningar som observerats i placebo-kontrollerade studier.

Tabell 1: Biverkningar

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan

inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd
<i>Infektioner och infestationer</i>					
		Laryngit			
<i>Immunsystemet</i>					
			Anafylaktisk reaktion Överkänslighetsreaktion		
<i>Endokrina systemet</i>					
			Hypotyreos		
<i>Metabolism och nutrition</i>					
	Aptitnedsättning	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter)	Dehydrering Hyponatremi SIADH ⁶		
<i>Psykiska störningar</i>					
	Sömnlöshet Agitation Minskad libido Ångest Onormal orgasm Abnorma drömmar	Självmondsfantasier ^{5,7} Sömnstörningar Bruxism Desorientering Apati	Självmondsbeteende ^{5,7} Mani Hallucinationer Aggression och vrede ⁴		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>					
Huvudvärk Somnolens	Yrsel Letargi Tremor Parestesier	Myoklonus Akatisi ⁷ Oro Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dyskinesi Restless legs Dålig sömn	Serotonergt syndrom ⁶ Krampanfall ¹ Psykomotorisk oro ⁶ Extrapyramidala symtom ⁶		
<i>Ögon</i>					
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn	Glaukom		

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Öron och balansorgan</i>					
	Tinnitus ¹	Svindel Öronsmärta			
<i>Hjärtat</i>					
	Hjärtklappning	Takykardi Supraventrikulär arytm, huvudsakligen förmaksflimmer			Stressinducerad kardiomyopati (Takotsubo kardiomyopati)
<i>Blodkärl</i>					

	Blodtrycks- ökning ³ Rodnad	Synkope ² Hypertoni ^{3,7} Ortostatisk hypotoni ² Extremitetskyla	Hypertonisk kris ^{3,6}		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>					
	Gäspningar	Svullnad i svalget Näsblödning	Interstitiell lungsjukdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶		
<i>Magtarmkanalen</i>					
Illamående Muntorrhet	Förstoppning Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blödning ⁷ Gastroenterit Rapningar Gastrit Dysfagi	Stomatit Hematochezi Dålig andedräkt Mikroskopisk kolit ⁹		
<i>Lever och gallvägar</i>					
		Hepatit ³ Förhöjda leverenzym- värden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt ⁶ Gulsot ⁶		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					
	Ökad svettning Utslag	Nattsvette Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvettning Fotosensitiv- tetsreaktioner Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioneurotiskt ödem ⁶	Kutan vaskulit	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					
	Muskuloskeletal smärta Muskelkramp	Muskelspänning Muskelryckningar	Trismus		
<i>Njurar och urinvägar</i>					
	Dysuri Pollakiuri	Blåstömnings- svårigheter Urinretention Nykturi Polyuri Minskat urinflöde	Avvikande urinlukt		

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>					
	Erektile dysfunktion Ejakulationsstörningar Fördröjd ejakulation	Gynekologisk blödning Menstruationsstörningar Sexuell funktionsstörning Testikelsmärta	Menopausala symtom Galaktorré Hyper-prolaktinemi Postpartumblödningar ⁶		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>					
	Ökad fallrisk ⁸ Trötthet	Bröstsmärta ⁷ Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Frossa Sjukdomskänsla Känna sig varm Gångrubbing			
<i>Undersökningar</i>					
	Viktminskning	Viktökning Förhöjning av kreatinkinas i blodet Förhöjning av kalium i blodet	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 utvalda biverkningar

Utsättningssymtom är vanliga vid avbrytande av behandling med duloxetin (särskilt vid abrupt utsättning). Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier eller förmimmelser av elektriska stötar, särskilt i huvudet), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), trötthet, sömnhet, 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 total kolesterol 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 pediatrika 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 pediatrika 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 noradrenalinivåerna på flera olika områden i hjärnan på djur.

Farmakodynamisk effekt

Duloxetin normaliserade smärtröskeln 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

Duloxetin har undersökts i en klinisk studie omfattande 3158 patienter (exponering under 1285 patientår), som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för egentlig depression. Effekten av den rekommenderade dosen duloxetin 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 duloxetins 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.

Duloxetin 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 duloxetin 60 mg en gång dagligen till ytterligare 6 månaders behandling med antingen duloxetin 60 mg en gång dagligen eller placebo. Duloxetin 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 duloxetin 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 duloxetin 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

Duloxetin 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

Duloxetins 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 kriterier 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 dygnsmedelsmäta (Brief Pain Inventory (BPI)).

Pediatrik population

Duloxetin har inte studerats på patienter under 7 års ålder.

Två randomiserade, dubbelblinda, parallella kliniska prövningar genomfördes med 800 pediatrika 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 randomiserades 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-veckors 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).

En studie har genomförts hos pediatrika patienter med primär juvenil fibromyalgi (juvenile primary fibromyalgia syndrome, (JPFS)), där den duloxetinbehandlade gruppen inte visade statistisk signifikans jämfört med placebogruppen för det primära effektmåttet. Därmed finns det inget bevis på effekt i den här pediatrika patientpopulationen.

Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallellstudien med duloxetin genomfördes på 184 ungdomar i åldern 13 till 18 år (medelålder 15,53 år) med JPFS. Studien omfattade en 13-veckors dubbelblindad period där patienter randomiserades till duloxetin 30 mg/60 mg eller placebo dagligen. Duloxetin visade ingen effekt på smärtreducering, primär resultatparameter genomsnittlig förändring från baslinjen av dygnsmedelsmäta enligt Brief Pain Inventory (BPI): minskning av BPI-smärta efter 13 veckor var -0,97 i placebogruppen, jämfört med -1,62 i gruppen med duloxetin 30/60 mg ($p = 0,052$). Säkerhetsresultaten från studien var förenliga med den kända säkerhetsprofilen för duloxetin.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedel som innehåller duloxetin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av egentlig depression, smärtsam diabetesneuropati och generaliserat ångestsyndrom. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik 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 $C_{\max}$ 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 CYP2D6 och CYP1A2 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.

Leverinsufficiens

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 bröstmjolk och koncentrationen vid steady state var ungefär en fjärdedel av den i plasma. Mängden duloxetin i bröstmjolk 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 pediatrika patienter i åldern 7-17 år med egentlig depression efter oral administration med doseringen 20-120 mg en gång dagligen karakteriserades genom att använda analyser av befolkningsmodeller, baserade på data från 3 studier. Steady state-

koncentrationen av duloxetin i plasma för pediatrika 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 råttor. I karcinogenicitetstudien på råttor 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 råttor 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

Kapselinnehåll

Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Mikrokristallin cellulosa
Povidon K30
Talk
Magnesiumstearat
Natriumstearyl fumarat
Hypromellosacetatsuccinat
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Makrogol 4000

Kapselhölje

Gelatin
Titandioxid (E171)
Brilliantblått FCF (E133)
Allurarött AC (E129)

60 mg innehåller också

Kinolingult (E104)
Para-orange (E110)

Tryckbläck

Shellack

Indigokarmin aluminium lack (E132)
Titandioxid (E171)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet

Burkar: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De hårda enterokapslarna är förpackade i PVC/PE/PCTFE//aluminiumblister eller PA/aluminium/PVC//aluminium blister eller förpackade i HDPE-burk med barnskyddande PP-skruvlock och förvarade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Blister:

30 mg: 7, 14, 28, 30, 98 hårda enterokapslar.

60 mg: 14, 28, 30, 56, 84, 98 hårda enterokapslar.

Burkar: 30, 120, 200 hårda enterokapslar.

Burk med 120 och 200 hårda enterokapslar är avsedd endast för dosdispensering och sjukhusbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 53592

60 mg: 53593

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-03-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2020-05-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-23