

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Medical Valley 30 mg enterokapsel, hard
Duloxetine Medical Valley 60 mg enterokapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 30 mg enterokapsel inneholder fra 52,38 til 70,92 mg sukrose.
Hver 60 mg enterokapsel inneholder fra 104,74 til 141,83 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard.

Hard gelatinkapsel av størrelse 3, ugjennomsiktig, blå kapseltopp og ugjennomsiktig, hvit kapselbunn.
Hard gelatinkapsel av størrelse 1, ugjennomsiktig, blå kapseltopp og ugjennomsiktig, grønn kapselbunn.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Duloxetine Medical Valley er indisert til voksne til behandling av:

- alvorlig depresjon
- smerter ved perifer diabetisk nevropati
- generalisert angstlidelse

For mer informasjon se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Alvorlig depresjon

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

Terapeutisk respons ses vanligvis etter 2 – 4 ukers behandling.

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

Generalisert angstlidelse

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

Hos pasienter med alvorlig komorbid depresjon, er start- og vedlikeholdsdosen 60 mg én gang daglig (se også doseanbefaling over).

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

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

Smerter ved perifer diabetisk nevropati

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

Duloksetin må ikke brukes hos pasienter med leversykdom som fører til nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

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

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

Seponering av behandlingen

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

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig bruk av duloksetin og ikke-selektive, irreversible monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

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

Duloksetin skal ikke brukes i kombinasjon med fluvoksamin, ciprofloksacin eller enoksacin (dvs. potente CYP1A2-hemmere), da kombinasjonen kan resultere i forhøyet plasmakonsentrasjon av duloksetin (se pkt. 4.5).

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mani og anfall

Duloksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere mani eller en diagnose med bipolar lidelse og/eller anfall.

Mydriasis

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

Blodtrykk og hjerterefrekvens

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

Nedsatt nyrefunksjon

Økt plasmakonsentrasjon av duloksetin forekommer hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som får hemodialyse (kreatininclearance < 30 ml/min). For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3. For pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

Serotonergt syndrom/malignt nevroleptikasyndrom

Behandling med duloksetin kan, i likhet med andre serotonerge legemidler, føre til utvikling av serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndrom (MNS). Serotonergt syndrom er en potensielt livstruende tilstand, særlig ved samtidig bruk av andre serotonerge legemidler (inkludert SSR-hemmere, SNR-hemmere, trisykliske antidepressiva eller triptaner), legemidler som hemmer metabolismen av serotonin, som f.eks. MAO-hemmere, antipsykotika eller andre dopaminantagonister som kan påvirke det serotonerge neurotransmittersystemet (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt blodtrykk, hypertermi), nevrologiske avvik (f.eks.

hyperrefleksi, inkoordinasjon) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Serotonerg syndrom i sin mest alvorlige form kan ligne MNS, som inkluderer hypertermi, muskelstivhet, forhøyede serumkreatinkinasenivåer, autonom ustabilitet med mulig rask svingning i vitale tegn og mentale statusendringer.

Hvis samtidig bruk av duloksetin og andre serotonerge legemidler/nevroleptika som kan påvirke det serotonerge og/eller dopaminerge nevrotransmittersystemene er klinisk indisert, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved behandlingsstart og doseøkninger.

Johannesurt

Bivirkninger kan forekomme oftere ved samtidig bruk av duloksetin og plantebaserte legemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Selv mord

Alvorlig depresjon og generalisert angstlidelse

Depresjon er forbundet med økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Risikoen vedvarer inntil betydelig remisjon inntreffer. Ettersom bedring ikke alltid inntreffer i løpet av de første ukene med behandling, skal pasienten overvåkes nøye inntil bedring inntreffer. Klinisk erfaring tilsier at risikoen for selvmord kan øke i de tidlige stadiene av bedring.

Andre psykiske tilstander som duloksetin forskrives mot, kan også være forbundet med økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. I tillegg kan disse tilstandene være komorbide med alvorlig depresjon. De samme forholdsregler som gjelder ved behandling av pasienter med alvorlig depresjon, gjelder også ved behandling av andre psykiatriske lidelser.

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

Det er rapportert tilfeller av selvmordstanker, samt suicidal adferd under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Tett oppfølging av pasienter, spesielt de med høy risiko, bør ledsage legemiddelbehandlingen, spesielt tidlig i behandlingsforløpet og etter doseendringer. Pasienter (og pasientens omsorgspersoner) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, suicidal adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

Smerter ved perifer diabetisk nevropati

Som for andre legemidler med tilsvarende farmakologisk virkningsmekanisme (antidepressiva), har det vært meldt om isolerte tilfeller av selvmordstanker og suicidal adferd under duloksetinbehandling eller kort tid etter avsluttet behandling. For risikofaktorer for suicidalitet ved depresjon, se ovenfor. Legen bør oppfordre pasientene til når som helst å fortelle om eventuelle triste tanker og følelser som måtte oppstå.

Bruk hos barn og ungdom under 18 år

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

Blødninger

Det er rapportert om unormale blødninger, som ekkymose, purpura og gastrointestinal blødning ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og selektive serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere

(SNRI), inkludert duloksetin. Duloksetin kan øke risikoen for postpartumbldning (se pkt. 4.6). Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar antikoagulantia og/eller legemidler som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (f.eks. NSAIDs eller acetylsalisylsyre (ASA)), og hos pasienter med kjent blødningstendens.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert ved administrasjon av duloksetin, inkludert tilfeller med serumnatrium under 110 mmol/l. Hyponatremi kan være forårsaket av et syndrom som gir nedsatt sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH). De fleste tilfellene av hyponatremi ble rapportert hos eldre pasienter, spesielt sett i sammenheng med nylig endret væskebalanse eller tilstander som predisponerer for endring i væskebalansen. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med økt risiko for hyponatremi, som f.eks. eldre, pasienter med cirrhose, dehydrerte pasienter eller pasienter behandlet med diuretika.

Seponering av behandlingen

Seponeringssymptomer ved seponering er vanlig, spesielt ved brå seponering (se pkt. 4.8). I kliniske studier forekom bivirkninger som følge av brå seponering hos ca. 45 % av pasienter behandlet med duloksetin og hos 23 % av pasientene som fikk placebo. Risikoen for seponeringssymptomer ved bruk av SSRI og SRNI kan avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsvarighet og -dose, samt hvor hurtig dosereduksjonen skjer. De vanligst rapporterte bivirkninger er listet opp i pkt. 4.8. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være svært intense. De opptrer gjerne i løpet av de første få dagene etter seponering, men slike symptomer har også vært rapportert i svært sjeldne tilfeller hos pasienter som ved en feiltakelse har glemt en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner i løpet av 2 uker, selv om det hos noen personer kan ta lengre tid (2–3 måneder eller mer). Det anbefales derfor å seponere duloksetin gradvis over en periode på minst 2 uker, etter pasientens behov (se pkt. 4.2).

Eldre

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

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruken av duloksetin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektiv ubehagelig eller plagsom uro og trang til bevegelse, ofte ledsaget av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette inntreffer mest sannsynlig i løpet av de første behandlingssukene. Hos pasienter som utvikler slike symptomer kan doseøkning være skadelig.

Legemidler som inneholder duloksetin

Duloksetin brukes under forskjellige handelsnavn og flere indikasjoner (behandling av smerter ved diabetisk nevropati, alvorlig depresjon, generalisert angstlidelse og stressurininkontinens). Samtidig bruk av mer enn ett av disse legemidlene bør unngås.

Hepatitt/økte leverenzymverdier

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

Seksuell dysfunksjon

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

Sukrose

Duloxetine Medical Valley harde enterokapsler inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrose-isomaltasesvikt bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt"

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere): På grunn av risiko for serotonergt syndrom, bør duloksetin ikke brukes i kombinasjon med ikke-selektive irreversible monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) eller før det er gått minst 14 dager etter avsluttet behandling med en MAO-hemmer. Basert på halveringstiden av duloksetin, bør det gå minst 5 dager fra seponering av duloksetin til behandlingsstart med en MAO-hemmer (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av Duloxetine Medical Valley og selektive, reversible MAO-hemmere som moklobemid, anbefales ikke (se pkt. 4.4). Antibiotikaet Linezolid er en reversibel ikke-selektiv MAO-hemmer og bør ikke gis til pasienter som behandles med duloksetin (se pkt. 4.4).

CYP1A2-hemmere: Siden CYP1A2 er involvert i metabolismen av duloksetin, vil samtidig bruk av duloksetin og potente CYP1A2-inhibitorer sannsynligvis resultere i høyere konsentrasjon av duloksetin. Fluvoksamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hemmer, reduserte tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin med omtrent 77 % og økte AUC_{0-t} 6 ganger. Behandling med duloksetin bør derfor ikke kombineres med potente CYP1A2-hemmere som fluvoksamin (se pkt. 4.3).

Legemidler som påvirker sentralnervesystemet (CNS-legemidler): Risikoen ved kombinasjon av duloksetin og andre CNS-aktive legemidler er ikke systematisk undersøkt, unntatt de som er beskrevet i dette punktet. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet når duloksetin brukes sammen med andre sentraltvirkende legemidler eller substanser, inkludert alkohol og sederende legemidler (f.eks. benzodiazepiner, morfinmimetika, antipsykotika, fenobarbital, sedative antihistaminer).

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

Duloksetins effekt på andre legemidler

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

Legemidler metabolisert via CYP2D6: Duloksetin er en moderat CYP2D6-hemmer. Duloksetin gitt som 60 mg to ganger daglig sammen med en enkeltdose av desipramin, et CYP2D6-substrat, medførte 3 ganger høyere AUC for desipramin. Samtidig bruk av duloksetin (40 mg to ganger daglig) øker steady-state AUC for tolterodin (2 mg to ganger daglig) med 71 %, men påvirker ikke farmakokinetikken til tolterodins aktive 5-hydroksymetabolitt, og det anbefales ingen dosejustering. Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av duloksetin med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, trisykliske antidepressiva (TCA), som nortriptylin, amitriptylin og imipramin), spesielt dersom disse legemidlene har et smalt terapeutisk vindu (som flekainid, propafenon og metoprolol).

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

Antikoagulasjonsmidler og antiblodplatemidler: Det bør utvises forsiktighet når duloksetin kombineres med perorale antikoagulasjonsmidler eller antiblodplatemidler, på grunn av en potensiell økt blødningsrisiko som kan tilskrives en farmakodynamisk interaksjon. Det er videre rapportert en økning av INR (internasjonalt normalisert forholdstall) når duloksetin ble administrert til pasienter som samtidig ble behandlet med warfarin. Samtidig administrering av duloksetin og warfarin ved steady-state hos friske frivillige som del av

en klinisk farmakologistudie, resulterte imidlertid ikke i en klinisk signifikant endring av INR fra baseline eller av farmakokinetikken til R- eller S-warfarin.

Effekten av andre legemidler på duloksetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administrering av duloksetin og aluminium- og magnesiumholdige antacida, eller duloksetin og famotidin, hadde ingen signifikant effekt på absorpsjonshastighet eller absorpsjonsgrad av duloksetin etter en peroral dose på 40 mg.

CYP1A2-induktorer: Populasjonsfarmakokinetiske analyser har vist at røykere har nesten 50 % lavere plasmakonsentrasjon av duloksetin sammenlignet med ikke-røykere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

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

Graviditet

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

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

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

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

Epidemiologiske data har antydnet at bruk av SSRI under graviditet, særlig sent i svangerskapet, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos den nyfødte (PPHN). Selv om det ikke har blitt gjort studier som undersøker assosiasjonen mellom PPHN og SSRI-behandling, kan ikke denne potensielle risikoen utelukkes for duloksetin når man tar i betraktning den beslektede virkningsmekanismen (hemming av re-opptak av serotonin).

Som for andre serotonerge legemidler, kan seponeringssymptomer forekomme hos barnet ved bruk av duloksetin hos mor nær termin. Seponeringssymptomer som er sett i forbindelse med duloksetin omfatter hypotoni, tremor, nervøsitet, sugevansker, åndenød og anfall. Majoriteten av tilfellene har inntruffet enten ved fødsel eller i løpet av få dager etter fødselen.

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

Amming

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkninger hos pasienter behandlet med duloksetin var kvalme, hodepine, munntørrehet, somnolens og svimmelhet. De fleste av de vanligste bivirkningene var imidlertid milde til moderate, de forekom som regel tidlig i behandlingen og de fleste hadde tendens til å avta ved videre behandling.

b. Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Tabell 1 gir en oversikt over bivirkningene som er oppgitt ved spontanrapportering og i placebokontrollerte studier.

Tabell 1: Bivirkninger

Frekvenskonvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvenskonvensjon er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer					
		Laryngitt			
Forstyrrelser i immunsystemet					
			Anafylaktisk reaksjon Overfølsomhetsreaksjoner		
Endokrine sykdommer					
			Hypotyreose		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer					
	Redusert matlyst	Hyperglykemi (rapportert spesielt hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatremi SIADH ⁶		
Psykiatriske sykdommer					
	Insomni Agitasjon Nedsatt libido Angst Unormal orgasme Unormale drømmer	Selv mordstanker ^{5,7} Søvnforstyrrelser Bruksisme Desorientering Apati	Suicidal oppførsel ^{5,7} Mani Hallusinasjoner Aggresjon og sinne ⁴		
Nevrologiske sykdommer					
Hodepine	Svimmelhet	Myoklonus	Serotonergt		

Søvnighet	Letargi Tremor Parestesi	Akatisi ⁷ Nervøsitet Oppmerksomhetsforstyrrelse Dysgeusi Dyskinesi «Restless legs»-syndrom Dårlig søvnkvalitet	syndrom ⁶ Krampeanfall ¹ Psykomotorisk rastløshet ⁶ Ekstrapyramidale symptomer ⁶		
<i>Øyesykdommer</i>					
	Uklart syn	Mydriasis Svekket syn	Glaukom		
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>					
	Tinnitus ¹	Svimmelhet Øresmerter			
<i>Hjertesykdommer</i>					
	Palpitasjoner	Takykardi Supra-ventrikulær arytmi, hovedsakelig atrieflimmer			Stresskardiomyopati (takotsubo kardiomyopati)
<i>Karsykdommer</i>					
	Økt blodtrykk ³ Rødming	Synkope ² Hypertensjon ^{3,7} Ortostatisk hypotensjon ² Kalde ekstremiteter	Hypertensiv krise ^{3,6}		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>					
	Gjesping	Tetthet i halsen Epitakse (neseblødning)	Interstitiell lungesykdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>					
Kvalme Munntørhet	Forstoppelse Diaré Magesmerter Oppkast Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blødning ⁷ Gastroenteritt Raping Gastritt Dysfagi	Stomatitt Hematochezi Dårlig ånde Mikroskopisk kolitt ⁹		
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>					
		Hepatitt ³ Forhøyede leverenzymverdier (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase) Akutt leverskade	Leversvikt ⁶ Gulsott ⁶		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>					
	Økt svette Utslett	Nattesvette Urtikaria Kontaktdermatitt Kaldsvette Lysfølsomhetsreaksjoner	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angionevrotisk ødem ⁶	Kutan vaskulitt	

		Økt tendens til blåmerker			
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>					
	Muskel-/skjelettsmerte Muskelspasmer	Stramme muskler Muskeltrekninger	Kjevesperre		
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>					
	Dysuri Pollakiuri	Urinretensjon Urinhesitasjon Nokturi Polyuri Redusert vannlating	Unormal urinlukt		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>					
	Erekttil dysfunksjon Ejakulasjonsforstyrrelser Forsinket ejakulasjon	Gynekologisk blødning Menstruasjonsforstyrrelser Seksuell dysfunksjon Smerte i testiklene	Menopausale symptomer Galaktoré Hyperprolaktinem i Postpartum-blødning ⁶		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>					
	Fall ⁸ Fatigue	Brystmerter ⁷ Følelse av å være unormal Kuldefølelse Tørste Frysninger Malaise Varmefølelse Unormal gange			
<i>Undersøkelser</i>					
	Redusert vekt	Økt vekt Forhøyet blodnivå av kreatinfosfokinase Forhøyet blodnivå av kalium	Forhøyet kolesterolnivå i blodet		

¹ Tilfeller av krampeanfall og tilfeller av tinnitus er også rapportert etter avsluttet behandling.

² Tilfeller av ortostatisk hypotensjon og synkope er rapportert, spesielt ved behandlingsstart.

³ Se pkt. 4.4.

⁴ Tilfeller av aggresjon og sinne er rapportert, særlig tidlig i behandlingen eller etter avsluttet behandling.

⁵ Tilfeller av selvmordstanker og suicidal adferd er rapportert under behandling med duloksetin eller kort tid etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

⁶ Anslått frekvens basert på bivirkninger etter markedsføring via bivirkningsrapporteringssystem; ikke sett i placebokontrollerte, kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo.

⁸ Fall var mer vanlig hos eldre (≥65 år)

⁹ Anslått frekvens basert på alle data fra kliniske studier.

¹⁰ Estimert frekvens basert på placebo-kontrollerte kliniske utprøvinger.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Seponering av duloksetin (særlig ved plutselig opphør) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi eller elektrisk sjokklignende fornemmelser, spesielt i

hodet), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), fatigue, somnolens, agitasjon eller angst, kvalme og/eller brekninger, tremor, hodepine, myalgi, irritabilitet, diaré, hyperhidrose og vertigo er de vanligst rapporterte bivirkningene.

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

I den 12-uker lange akutfasen av tre kliniske studier av duloksetin hos pasienter med diabetisk nevropatisk smerte, ble det observert lav, men statistisk signifikant økning i fastende blodglukosenivå hos pasienter behandlet med duloksetin. HbA1c var stabilt både hos pasienter behandlet med duloksetin og placebo. I en forlengelsesfase av disse studiene, med varighet på opptil 52 uker, var det en økning i HbA1c både i duloksetingruppen og i gruppen som fikk rutinemessig behandling, men økningen i snitt var 0,3 % større i gruppen behandlet med duloksetin. Det var også en svak økning av fastende blodsukker og totalkolesterol hos pasienter behandlet med duloksetin, mens laboratorieprøvene viste et svakt fall i gruppen som fikk rutinemessig behandling.

Det hjertefrekvenskorrigerste QT-intervallet hos pasienter behandlet med duloksetin var ikke annerledes enn hos de behandlet med placebo. Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i QT, PR, QRS eller QTcB-målinger mellom pasienter behandlet med duloksetin og placebo.

d. Pediatrisk populasjon

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er rapportert tilfeller av overdosering, alene eller i kombinasjon med andre legemidler, med duloksetindoser på 5400 mg. Det har forekommet dødsfall, primært med blandede overdoser, men også med duloksetin alene med dosering på omtrent 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloksetin alene eller i kombinasjon med andre legemidler) inkluderte somnolens, koma, serotonergt syndrom, anfall, oppkast og takykardi.

Det finnes inget kjent antidot mot duloksetin. Dersom serotonergt syndrom skulle oppstå, kan spesifikk behandling overveies (som cyproheptadin og/eller temperaturregulering). Det skal sikres frie luftveier. Det anbefales å monitorere hjertefunksjon og andre vitale funksjoner, samt etablere passende symptomatisk og understøttende behandling. Ventrikkelskylling kan være indisert dersom denne foretas raskt etter inntak eller hos pasienter med symptomer. Aktivt kull kan være nyttig til begrensnig av absorpsjon. Duloksetin har et

stort distribusjonsvolum og forsert diurese, hemoperfusjon og utskiftningstransfusjon har sannsynligvis ingen hensikt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Duloksetin er en kombinert serotonin (5-HT)- og noradrenalin (NA)-reopptakshemmer. Det hemmer svakt reopptaket av dopamin uten signifikant affinitet for histaminerge, dopaminerge, kolinerge og adrenerge reseptorer. Duloksetin gir en doseavhengig økning av ekstracellulære nivåer av serotonin og noradrenalin i forskjellige områder i hjernen hos dyr.

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk sikkerhet og effekt

Alvorlig depresjon

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

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

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

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

Effekten av duloksetin 60 mg én gang daglig hos eldre, deprimerte pasienter (≥ 65 år) ble spesielt undersøkt i en studie som viste en statistisk signifikant forskjell i reduksjon i HAMD17-skår for duloksetinbehandlede pasienter sammenlignet med placebo. Eldre pasienter tolererte duloksetin 60 mg én gang daglig tilsvarende det som ble observert hos yngre. Det foreligger imidlertid begrensede data fra eldre pasienter som ble gitt

maksimal dose (120 mg daglig), og det skal derfor utvises forsiktighet ved behandling hos denne aldersgruppen.

Generalisert angstlidelse

Duloksetin var statistisk signifikant overlegen i forhold til placebo i fem av fem studier, inkludert fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte akuttstudier og en åpen profylaksestudie med voksne pasienter med generalisert angstlidelse.

Duloksetin var statistisk signifikant overlegen i forhold til placebo målt ved forbedring i Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) totalskår og ved Sheehan Disability Scale (SDS) totalskår for funksjonell svikt. Respons-og remisjonshastigheten var også høyere med duloksetin sammenlignet med placebo. Når det gjelder forbedring av HAM-A totalskår, ga duloksetin effektresultater som kan sammenlignes med venlafaksin.

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

Effekten av duloksetin 30–120 mg (fleksibel dosering) én gang daglig hos eldre pasienter (>65 år) med generalisert angstlidelse ble evaluert i en studie som viste statistisk signifikant forbedring i HAM-A totalskår for duloksetinbehandlede pasienter, sammenlignet med placebobehandlede. Effekten av duloksetin 30–120 mg én gang daglig hos eldre pasienter med generalisert angstlidelse tilsvarte det man observerte i studier med yngre voksne pasienter. Det foreligger imidlertid begrensede data fra eldre pasienter som ble gitt maksimal dose (120 mg daglig), og det skal derfor utvises forsiktighet ved bruk av denne dosen til denne aldersgruppen.

Smerter ved perifer diabetisk nevropati

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Duloksetin er ikke undersøkt hos pasienter under 7 år.

To randomiserte, dobbeltblinde, kliniske parallellgruppe-studier ble gjennomført hos 800 pediatriske pasienter med alvorlig depresjon i alderen 7 til 17 år (se pkt. 4.2). Disse to studiene inkluderte en 10-ukers akutfase med placebo og aktiv kontroll (fluoksetin), etterfulgt av en 6-måneders periode med forlenget behandling med aktiv kontroll. Verken duloksetinarmen (30–120 mg) eller armen med aktiv kontroll

(fluoksetin 20–40 mg) skilte seg statistisk signifikant fra placebo med hensyn til endring fra baseline til endt studie målt ved totalskår på «Children's Depression Rating Scale-Revised» (CDRS-R). Avbrutt behandling som følge av bivirkninger, for det meste pga. kvalme, forekom oftere hos pasienter som tok duloksetin enn hos dem som ble behandlet med fluoksetin. I løpet av akuttbehandlingsperioden på 10 uker ble det rapportert om suicidal adferd (duloksetin 0/333 [0 %], fluoksetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). I løpet av hele 36-ukersperioden av studien opplevde 6 av 333 pasienter, initielt randomisert til duloksetin, og 3 av 225 pasienter, initielt randomisert til fluoksetin, suicidal adferd (eksponeringsjustert insidens på 0,039 tilfeller per pasientår for duloksetin og 0,026 tilfeller for fluoksetin). I tillegg opplevde en pasient som gikk over fra placebo til duloksetin, ett tilfelle av suicidal adferd mens han tok duloksetin.

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

En studie er utført hos pediatriske pasienter med juvenil primær fibromyalgi syndrom (JPFS). Det var ikke forskjell mellom den duloksetinbehandlede gruppen og placebogruppen for primært effektmål. Det er derfor ikke vist effekt i denne pediatriske pasientpopulasjonen. Den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, parallellgruppe studien av duloksetin ble gjennomført hos 184 ungdommer i alderen 13 til 18 år (gjennomsnittlig alder 15,53 år) med JPFS. Studien omfattet en 13- ukers dobbeltblind periode hvor pasientene ble randomisert til duloksetin 30 mg/60 mg eller placebo daglig. Duloksetin viste ikke effekt for reduksjon av smerte for det primære endepunktet, målt ved smerteskalaen Brief Pain Inventory (BPI) gjennomsnittlig smertescore. Minste kvadrat (LS) gjennomsnittlig endring fra baseline i BPI gjennomsnittlig smertescore etter 13 uker var -0,97 i placebogruppen, sammenlignet med -1,62 i gruppen duloksetin 30/60 mg ($p = 0,052$). Sikkerhetsresultatene fra denne studien var i samsvar med kjente sikkerhetsprofil for duloksetin.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

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

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

Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) i dialysebehandling som fikk duloksetin, hadde doblet C_{max} og AUC sammenlignet med friske personer. Farmakokinetiske data for duloksetin er begrenset hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Moderat leversykdom (Child-Pugh klasse B) påvirket duloksetins farmakokinetikk. Sammenlignet med friske personer var den tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin 79 % lavere, den tilsynelatende terminale halveringstiden 2,3 ganger lenger, og AUC 3,7 ganger høyere hos pasienter med moderat leversykdom. Det er ikke foretatt studier av farmakokinetikken til duloksetin og dets metabolitter hos pasienter med lett eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

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

Pediatrik populasjon: Farmakokinetikken til duloksetin hos pediatriske pasienter i alderen 7 til 17 år med alvorlig depresjon etter peroral administrering av 20 mg til 120 mg én gang daglig, ble karakterisert ved å benytte populasjonsmodelleringsanalyser basert på data fra 3 studier. Steady state plasmakonsentrasjon av duloksetin hos pediatriske pasienter beregnet iflg. modell, var i de fleste tilfeller innenfor konsentrasjonsområdet observert hos voksne pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Duloksetin var ikke gentoksisk i en rekke standardtester og var ikke karsinogent hos rotter. Hos rotte er det i karsinogenitetsstudier observert flerkjernede celler i lever ved fravær av andre histopatologiske endringer. Den underliggende mekanismen og klinisk relevans er ukjent. Hunnmus som fikk duloksetin i 2 år, viste økt insidens av hepatocellulære adenomer og karsinomer kun ved høyeste dosering (144 mg/kg/dag), men disse ble ansett å være sekundære til den mikrosomale enzyminduksjon i leveren. Relevansen av disse funnene fra mus i forhold til mennesker er ukjent. Hunnrotter som fikk duloksetin (45 mg/kg/dag) før og under parring og i tidlig drektighet, hadde nedsatt matinntak og kroppsvekt, avbrutt brunstsyklus, nedsatt indeks for levendefødsler og overlevelse hos avkom, samt forsinket vekst hos avkommet estimert til å være på sitt høyeste ved systemisk eksponeringsnivå (AUC) tilsvarende maksimalt klinisk nivå. En

embryotoksisitetsstudie på kanin, viste økt forekomst av kardiovaskulære misdannelser og skjelettmisdannelser ved lavere systemisk eksponeringsnivå enn maksimal klinisk eksponering (AUC). En annen studie der det ble testet med en høyere dose og et annet salt av duloksetin, viste ingen misdannelser. Hos rotte induserte duloksetin adferdsmessige bivirkninger hos avkommet i pre-/postnatale toksisitetsstudier med doser under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

- Kapselinnhold:

- sukkerkuler
- metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 % (Eudragit L30D55)
- hypromellose
- sukrose
- silika, kolloidal vannfri
- talkum
- trietylsitrat
- Plasacryl T20 (glyserolmonostearat, trietylsitrat, polysorbat 80, vann)

- Kapselskall:

- 30 mg kapsler:
 - titandioksid (E171)
 - gelatin
 - FD&C Blue 2
 - Vann
- 60 mg kapsler:
 - titandioksid (E171)
 - gelatin
 - FD&C Blue 2
 - gult jernoksid (E172)
 - vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Aluminium / Aluminium blister:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

PVC / PCTFE Aluminiumsfolie gjennomiktig blister:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett fremstilt av transparent PVC/PCTFE aluminiumsfolie eller Aluminium / Aluminium.

Duloxetine Medical Valley 30 mg enterokapsel, hard fås i pakninger på 7, 10, 28, 30, 56, 84, 98, 100 og 500 kapsler.

Duloxetine Medical Valley 60 mg enterokapsel, hard fås i pakninger på 7, 10, 28, 30, 56, 84, 98, 100 og 500 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

30 mg: 17-11636

60 mg: 17-11637

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2018

Dato for siste fornyelse: 09. mars 2021

10. OPPDATERINGSDATO

24.07.2024