

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler
Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler

Hver kapsel indeholder 30 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 42,26 – 46,57 mg saccharose.

Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler

Hver kapsel indeholder 60 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 84,51 – 93,14 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde enterokapsler.

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler

Hårde, uigennemsigtige gelatinekapsler, cirka 15,9 mm lange med hvid, uigennemsigtig bund og lyseblå, uigennemsigtig top, som indeholder off-white til lysbrun-gullige, sfæriske pellets.

Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler

Hårde, uigennemsigtige gelatinekapsler, cirka 19,4 mm lange med beige, uigennemsigtig bund og lyseblå, uigennemsigtig top, som indeholder off-white til lysbrun-gullige, sfæriske pellets.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af major depression.
Behandling af perifere diabetiske neuropatiske smerter.
Behandling af generaliseret angst.

Duloxetine Zentiva er indiceret til voksne.
Der henvises til pkt 5.1 for yderligere information.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Major depression

Startdosering samt den anbefalede vedligeholdelsesdosering er 60 mg daglig uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg en gang daglig op til maksimaldosis på 120 mg daglig er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. Der er dog ingen kliniske beviser for, at patienter, som ikke reagerer på den først anbefalede dosis, har gavn af dosisoptitreringer.

Terapeutiske reaktioner på behandlingen ses sædvanligvis efter 2-4 ugers behandling.

Efter konsolidering af det antidepressive respons anbefales det at fortsætte behandlingen i adskillige måneder for at undgå tilbagefald. Hos patienter, som responderer på duloxetin, og som tidligere gentagne gange har haft moderate til svære depressioner, bør yderligere langtidsbehandling med en dosis på 60 til 120 mg/dag overvejes.

Generaliseret angst

Den anbefalede startdosis til patienter med generaliseret angst er 30 mg en gang daglig uden hensyn til måltider. Til patienter med utilstrækkeligt respons bør dosis øges til 60 mg, som er den normale vedligeholdelsesdosis til de fleste patienter.

Til patienter med samtidig svær depression er begyndelses- og vedligeholdelsesdosis 60 mg en gang daglig (se også ovenstående dosisanbefaling).

Doser op til 120 mg daglig har vist effekt og er blevet evalueret fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. Hos patienter med utilstrækkeligt respons på 60 mg kan mulig regulering op til 90 mg eller 120 mg derfor overvejes. Dosisregulering bør baseres på klinisk respons og tolerabilitet.

Efter respons er konsolideret, tilrådes det at fortsætte i flere måneder for at undgå tilbagefald.

Perifere diabetiske neuropatiske smerter

Startdosering samt den anbefalede vedligeholdelsesdosering er 60 mg daglig uden hensyntagen til måltider. Doseringer over 60 mg en gang daglig op til maksimaldosis på 120 mg daglig i ligeligt fordelte doser er evalueret ud fra et sikkerhedsmæssigt perspektiv i kliniske studier. Der ses store inter-individuelle variationer i plasmakoncentrationen af duloxetin (se pkt. 5.2). Derfor kan nogle patienter, som ikke responderer tilstrækkeligt på 60 mg, drage nytte af en højere dosis.

Respons på behandlingen bør evalueres efter 2 måneder. Hos patienter med utilstrækkeligt initialt respons er yderligere respons efter dette tidspunkt usandsynligt.

Den terapeutiske effekt bør vurderes med jævne mellemrum (mindst hver tredje måned) (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering ved behandling af ældre patienter udelukkende på grund af alder anbefales ikke. Der bør dog som for al anden medicin udvises forsigtighed ved behandling af ældre, især ved behandling med duloxetin 120 mg daglig for moderate til svære depressioner eller generaliseret angst, da der er begrænsede data tilgængelige (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Duloxetine Zentiva må ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion på grund af leversygdom (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min). Duloxetine Zentiva må ikke bruges til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Duloxetin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år til behandling af major depression på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af generaliseret angst hos pædiatriske patienter i alderen 7-17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af perifere diabetiske neuropatiske smerter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Afbrydelse af behandling

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med Duloxetine Zentiva skal dosis gradvis reduceres over en periode på mindst en til to uger for at mindske risikoen for seponerings-symptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved seponering kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis – denne gang i flere trin.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

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

Duloxetine Zentiva må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (se pkt. 4.5).

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

Duloxetine Zentiva må ikke anvendes sammen med fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin (dvs. potente CYP1A2 hæmmere), idet kombinationen resulterer i forhøjet plasmakoncentration af duloxetin (se pkt. 4.5).

Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min.) (se pkt. 4.4).

For patienter med ukontrolleret hypertension er der kontraindikation for opstart af behandling med Duloxetine Zentiva, da det kan udsætte patienterne for en potentiel risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mani og krampeanfald

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

Mydriasis

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse med duloxetin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved udskrivning af Duloxetine Zentiva til patienter med forhøjet intraokulært tryk eller til patienter med risiko for akut snærvinklet glaukom.

Blodtryk og hjertefrekvens

Duloxetin har været forbundet med en øgning af blodtrykket og klinisk signifikant hypertension hos nogle patienter. Dette kan skyldes duloxetins noradrenerge effekt. For duloxetin er der rapporteret tilfælde af hypertensive kriser, specielt hos patienter, der tidligere har haft hypertension. Hos patienter med kendt hypertension og/eller anden hjertelidelse anbefales det derfor, at blodtrykket monitoreres, særligt i løbet af den første måned af behandlingen. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter, hvis tilstand kan bringes i fare ved øget hjertefrekvens eller øget blodtryk. Der bør ligeledes udvises forsigtighed, når duloxetin bruges sammen med lægemidler, der kan forringe dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos patienter som oplever et vedvarende forhøjet blodtryk under behandling med duloxetin, bør enten reduktion af eller gradvis ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8). Hos patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling med duloxetin ikke sættes i gang (se pkt. 4.3.).

Nedsat nyrefunktion

Forhøjede plasmakoncentrationer af duloxetin forekommer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i hæmodialyse (kreatininclearance < 30 ml/min). For patienter med svært nedsat nyrefunktion se pkt. 4.3. For information om patienter med let til moderat nyreinsufficiens se pkt. 4.2.

Serotoninsyndrom

Som ved andre serotonerge lægemidler kan den potentielt livstruende tilstand, serotoninsyndrom, forekomme ved behandling med duloxetin, især i kombination med andre serotonerge lægemidler (inklusive SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva eller triptaner), med lægemidler, som hæmmer metabolismen af serotonin som f.eks. MAOI'er, med antipsykotika eller andre dopaminantagonister eller med opioider såsom buprenorphin (med eller uden naloxon), tramadol og pethidin som kan påvirke de serotonerge transmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotoninsyndrom omfatter bl.a. ændringer i mentaltilstanden (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabil blodtryk, hypertermi), neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperreflexi, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis samtidig behandling med duloxetin og andre serotonerge lægemidler, som kan påvirke det serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystem, er klinisk påkrævet, anbefales det nøje at følge patienten, særligt i starten af behandlingen og ved øgning af dosis.

Hvis der er formodning om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

Perikon

Bivirkninger kan forekomme hyppigere ved samtidig brug af Duloxetine Zentiva og naturlægemidler samt kosttilskud indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*).

Selv mord

Moderate til svære depressioner og generaliseret angst

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, at forvolde skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede handlinger). Risikoen forbliver indtil, at der er signifikant remission. Da der muligvis ikke sker nogen forbedring i tilstanden i de første få uger eller mere af behandlingen, skal patienterne overvåges nøje, indtil der er sket en forbedring. Det er generel klinisk erfaring med alle antidepressive behandlinger, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af behandlingen.

Andre psykiske tilstande, som duloxetin anvendes til, kan ligeledes være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede handlinger. Disse tilstande kan yderligere være samtidige med moderate til svære depressioner. De samme forholdsregler, som iagttages ved behandling af patienter med moderate til svære depressioner, bør derfor tages ved behandling af patienter med andre psykiske sygdomme.

Patienter, der tidligere har udført selvmordsrelaterede handlinger, eller patienter, der før behandlingsstart har udvist en signifikant grad af selvmordsforestillinger, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsadfærd og bør følges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier af antidepressive lægemidler til behandling af psykiske lidelser viste en lille forøget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Der er blevet rapporteret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd under duloxetin-behandling eller tidligt efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8).

Patienter, og specielt højrisikopatienter, i medicinsk behandling bør følges nøje, især tidligt i behandlingen og efter dosisændringer. Det skal gøres klart for patienter (og pårørende), at det er nødvendigt at være opmærksom på enhver forværring af tilstanden, selvmordsrelateret adfærd eller selvmordstanker samt usædvanlige ændringer i opførsel og straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer viser sig.

Perifere diabetiske neuropatiske smerter

Som for andre lægemidler med lignende farmakologisk virkning (antidepressiva) er der blevet rapporteret isolerede tilfælde af selvmordsforestillinger og -adfærd under duloxetin-behandling eller kort efter behandlingsophør. Se ovenstående angående risikofaktorer for selvmord under depression. Læger bør opfordre patienter til at rapportere alle bekymrende tanker eller følelser, de måtte have på et hvilket som helst tidspunkt.

Brug hos børn og unge under 18 år

Duloxetine Zentiva bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske studier blev selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede) hyppigere observeret hos børn og unge behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebobehandlede. Hvis der alligevel tages en beslutning om at behandle på baggrund af kliniske behov, skal patienten nøje overvåges for opdukken af selvmordssymptomer (se pkt. 5.1). Derudover mangler der data for langtidssikkerheden hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv udvikling og adfærdsudvikling (se pkt. 4.8).

Blødning

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI-præparater) og serotonin/noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI-præparater), herunder duloxetin. Duloxetin kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6). Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter i behandling med antikoagulantia og/eller lægemidler (f.eks. NSAID eller acetylsalicylsyre), som påvirker trombocytfunktionen, og hos patienter med kendt blødningstendens.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi, herunder tilfælde med serum-natriumværdier under 110 mmol/l, er blevet rapporteret efter indgivelse af duloxetin. Hyponatriæmi kan skyldes et syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH). Hovedparten af hyponatriæmi-tilfældene blev observeret hos ældre, især med nylige tilfælde af forstyrrelser i væskebalancen eller med tilstande, som disponerer for dette. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget risiko for hyponatriæmi, såsom ældre, cirrotiske eller dehydrerede patienter samt patienter i behandling med diuretika.

Seponering

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der observeret utilsigtede hændelser ved pludselig afbrydelse af behandlingen hos ca. 45 % og 23 % af patienterne behandlet med hhv. duloxetin og placebo. Risikoen for seponeringssymptomer set for SSRI'er og SNRI'er kan afhænge af flere faktorer blandt andet behandlingsvarigheden, dosis og hvor hurtigt dosis reduceres. De mest almindelige bivirkninger er anført under punkt 4.8. Disse symptomer er generelt lette til moderate, for nogle patienter kan de dog være svære i intensitet. Symptomerne vil sædvanligvis opstå inden for de første fem dage efter behandlingsophør. Der har dog været sjældne rapporter af tilfælde med disse symptomer hos patienter, der af vanvare har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og forsvinder sædvanligvis inden for 2 uger, selvom de i nogle tilfælde kan vare ved i længere tid (2-3 måneder eller flere). Ved afbrydelse af behandling anbefales det derfor, at duloxetin gradvis nedtrappes over en periode på ikke mindre end 2 uger i henhold til patientens behov (se pkt. 4.2.).

Ældre

Der er begrænsede data om brug af duloxetin 120 mg til ældre patienter med svær depression eller generaliseret angst. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med maksimaldosis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Akatisi/psykomotorisk uro

Brugen af duloxetin er forbundet med udvikling af akatisi. Dette kommer til udtryk ved subjektivt ubehag eller pinefuld uro samt et behov for ofte at ændre position i følgeskab med manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at det forekommer inden for de første par uger af behandlingsforløbet. Det kan muligvis være skadeligt for patienter, der udvikler disse symptomer, at øge dosis.

Lægemedler indeholdende duloxetin

Duloxetin benyttes under forskellige varemærker til flere indikationer (behandling af diabetiske neuropatiske smerter, moderate til svære depressioner, generaliseret angst og stress-inkontinens). Brug af mere end et af disse præparater samtidig bør undgås.

Hepatitis/forhøjede leverenzzymer

Tilfælde af leverskade herunder svært forhøjede leverenzzymer (>10 gange den normale øvre grænse), hepatitis og gulsot er sjældent rapporteret for duloxetin (se pkt. 4.8). De fleste skete inden for de første 4 måneder af behandlingen. Det mønster, der tegner sig for leverskade, er overvejende hepatocellulært. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter i behandling med andre lægemidler, som er forbundet med leverskade.

Seksuel dysfunktion

Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

Saccharose

Duloxetine Zentiva hårde enterokapsler indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)

På grund af risikoen for serotonin syndrom må duloxetin ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller i mindst 14 dage efter afbrudt behandling med en MAO-hæmmer. På baggrund af duloxetins halveringstid skal der gå mindst 5 dage efter endt behandling med Duloxetine Zentiva, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af Duloxetine Zentiva og selektive, reversible MAO-hæmmere, som f.eks. moclobemid, anbefales ikke (se pkt. 4.4). Det antibiotiske lægemiddel linezolid er en reversibel ikke-selektiv MAO-hæmmer og bør ikke gives til patienter, der er i behandling med duloxetin (se pkt. 4.4).

CYP1A2-hæmmere

Da CYP1A2 er involveret i metabolismen af duloxetin, vil samtidig behandling med duloxetin og potente CYP1A2-hæmmere sandsynligvis medføre højere koncentrationer af duloxetin. Fluvoxamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasmaclearance af duloxetin med omtrent 77 % og øgede AUC_{0-t} 6 gange. Duloxetine Zentiva bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

CNS-lægemidler

Bortset fra de her i afsnittet nævnte interaktioner, er risikoen ved brug af duloxetin i kombination med andre CNS-aktive lægemidler ikke blevet systematisk undersøgt. Som konsekvens heraf anbefales det at udvise forsigtighed, når duloxetin tages sammen med andre centralt virkende lægemidler eller stoffer, herunder alkohol og sederende lægemidler (f.eks. benzodiazepiner, morphinlignende præparater, antipsykotika, phenobarbital, sederende antihistaminer).

Serotonerge lægemidler

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotonin syndrom hos patienter i behandling med SSRI/SNRI-præparater sammen med serotonerge lægemidler. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis duloxetin anvendes sammen med serotonerge lægemidler som SSRI-præparater, SNRI-præparater, tricykliske antidepressiva f.eks. clomipramin eller amitriptylin, MAO-hæmmere som moclobemid eller linezolid, perikon (*Hypericum perforatum*) eller triptaner, buprenorphin, tramadol, pethidin og tryptophan (se pkt. 4.4).

Duloxetins virkning på andre lægemidler

Lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2

Theophyllins, et CYP1A2-substrat, farmakokinetik blev ikke påvirket signifikant ved samtidig behandling med duloxetin (60 mg to gange daglig).

Lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6

Duloxetin er en moderat CYP2D6-hæmmer. Når duloxetin blev givet i doser af 60 mg to gange daglig sammen med en enkelt dosis af desipramin, et CYP2D6-substrat, blev AUC for desipramin forøget 3 gange. Samtidig behandling med duloxetin (40 mg to gange daglig) forøger *steady state* AUC for tolterodin (2 mg to gange daglig) med 71 %, men påvirker ikke farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroxy-metabolit, og der anbefales ingen dosisjustering. Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af duloxetin sammen med præparater, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, tricykliske antidepressiva [TCA'er] såsom nortriptylin, amitriptylin og imipramin), specielt hvis disse præparater har et snævert terapeutisk indeks (som f.eks. flecainid, propafenon og metoprolol).

P-piller og andre steroider

In vitro-studier viser, at duloxetin ikke inducerer CYP3A's nedbrydende aktivitet. Der er ikke udført specifikke *in vivo*-interaktionsstudier.

Antikoagulantia og antitrombotiske midler

Der bør udvises forsigtighed, når duloxetin gives sammen med orale antikoagulantia eller antitrombotiske midler på grund af en potentiel øget risiko for blødning, der kan tilskrives en farmakodynamisk interaktion. Endvidere er der rapporteret stigning i INR-værdier, når duloxetin blev givet til patienter, der samtidigt blev behandlet med warfarin. Hos raske forsøgspersoner i et klinisk farmakologisk studie resulterede co-administration af duloxetin med warfarin ved *steady state* dog ikke i en klinisk signifikant ændring i INR fra baseline eller i farmakokinetikken af R- eller S-warfarin.

Andre lægemidlers virkning på duloxetin

Antacida og H₂-antagonister

Samtidig administration af duloxetin med aluminium- og magnesiumholdige antacida eller med famotidin har ingen signifikant virkning på absorptions hastigheden eller absorptionsfraktionen af duloxetin efter en oral dosis på 40 mg.

CYP1A2-induktorer

Populationsfarmakokinetiske analyser har vist, at rygere har næsten 50 % lavere plasmakoncentration af duloxetin sammenlignet med ikke-rygere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Duloxetin påvirkede ikke hanners fertilitet i dyreforsøg, og påvirkninger hos hunner var kun tydelige ved doser, som forårsagede maternel toksicitet.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduktions- toksicitet ved systemisk indgift af duloxetin i doser (AUC) mindre end den maksimale kliniske dosis (se pkt. 5.3).

To store observationsstudier tyder ikke på, at der er en samlet øget risiko for større medfødt misdannelse (et studie fra USA, hvor 2.500 blev eksponeret for duloxetin i første trimester og et studie fra EU, hvor 1.500 blev eksponeret for duloxetin i første trimester). En analyse af specifikke misdannelser, såsom misdannelser i hjertet, viser ikke entydige resultater.

I EU-studiet var moderens eksponering for duloxetin sent i graviditeten (på ethvert tidspunkt fra 20 ugers gestationssalder til fødslen) forbundet med en øget risiko for præmatur fødsel (mindre end 2 gange, svarende til cirka 6 yderligere præmature fødsler pr. 100 kvinder behandlet med duloxetin sent i graviditeten). Størstedelen forekom mellem 35. og 36. gestationsuge. Denne sammenhæng blev ikke set i det amerikanske studie.

I USA har observationsdata vist en øget risiko (mindre end 2 gange) for postpartum blødning efter eksponering for duloxetin inden for 1 måned inden fødslen.

Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI-præparater under graviditet, især sent i graviditeten, kan øge risikoen for persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN). Skønt der ikke foreligger studier, som har undersøgt sammenhængen mellem PPHN og behandling med SNRI, kan risikoen herfor ikke udelukkes, når man tager duloxetins lignende virkningsmekanisme i betragtning (hæmning af serotonin-genoptag).

Som for andre serotonerge lægemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos det nyfødte barn, hvis moderen har indtaget duloxetin i den sidste del af graviditeten. Seponeringssymptomer set i

forbindelse med duloxetin omfatter hypotoni, tremor, spjættten, spisebesvær, åndedrætsbesvær og krampeanfald. De fleste tilfælde optrådte ved fødslen eller inden for få dage efter fødslen.

Duloxetin bør kun bruges under graviditeten, hvis de potentielle behandlingsfordele opvejer de potentielle risici for fosteret. Kvinder, der bliver gravide eller har planer om at blive gravide under behandlingen, bør gøre deres læge opmærksom på dette.

Amning

Der udskilles meget lidt duloxetin i mælken hos ammende kvinder. Dette er baseret på et studie med 6 mælkeproducerende patienter, der ikke ammede deres børn. Den anslåede dosis i mg/kg, som et spædbarn ville modtage, er omkring 0,14 % af moderens dosis (se pkt. 5.2). Eftersom sikkerheden af duloxetin hos spædbørn ikke er kendt, frarådes behandling med duloxetin i ammeperioden.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Duloxetin kan være forbundet med sedation og svimmelhed. Patienterne bør informeres om, at hvis de oplever sedation eller svimmelhed, bør de undgå muligt farlige aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter i behandling med duloxetin var kvalme, hovedpine, mundtørhed, søvnighed og svimmelhed. Imidlertid var størstedelen af de hyppigst forekommende bivirkninger milde til moderate, de indtrådte typisk i starten af behandlingen, og de fleste bivirkninger aftog ved fortsat behandling.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser observerede bivirkninger fra spontane rapporter samt fra placebo-kontrollerede kliniske studier.

Tabel 1: Bivirkninger

Estimeret hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

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

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>				
		Laryngitis		
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Overfølsomhed	
<i>Det endokrine system</i>				
			Hypothyreoidisme	
<i>Metabolisme og ernæring</i>				
	Nedsat appetit	Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatriæmi SIADH ⁶	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>				

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
	Søvnløshed Uro Nedsat libido Angst Abnorm orgasme Abnorme drømme	Selv mordstank er ^{5,7} Søvnforstyrrelser Tænderskæren Desorientering Apati	Selv mordsrelateret adfærd ^{5,7} Mani Hallucinationer Aggression og vrede ⁴	
<i>Nervesystemet</i>				
Hovedpine Søvnhed	Svimmelhed Letargi Tremor Paræstesier	Myoclonus Akatisi ⁷ Nervøsitet Koncentrationsbesvær Dysgeusi Dyskinesi Uro i benene Dårlig søvnkvalitet	Serotonin-syndrom ⁶ Kramper ¹ Psykomotorisk uro ⁶ Ekstrapyramidale symptomer ⁶	
<i>Øjne</i>				
	Sløret syn	Mydriasis Nedsat syn	Glaukom	
<i>Øre og labyrint</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Ørepine		
<i>Hjerte</i>				
	Palpitationer	Takykardi Supraventrikulær arythmi, hovedsagelig atrieflimren		
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Forhøjet blodtryk ³ Rødmen	Synkope ² Hypertension ^{3,7} Ortostatisk hypotension ² Perifer kuldefornemmelse	Hypertensiv krise ^{3,6}	
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
	Gaben	Sammensnøret hals Epistaxis	Interstitiel lungesygdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>				
Kvalme Mundtørhed	Obstipation Diarré Abdominalsmærter Opkastning Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blødning ⁷ Gastroenteritis Opstød Gastritis Dysfagi	Stomatitis Hæmatokeksi Dårlig ånde Mikroskopisk colitis ⁹	
<i>Lever og galdeveje</i>				
		Hepatitis ³ Forhøjede leverenzymmer (ALAT, ASAT, basisk fosfatase) Akut leverskade	Leversvigt ⁶ Ikterus ⁶	

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Hud og subkutane væv</i>				
	Øget perspiration Hududslæt	Nattesved Urticaria Kontakt-dermatitis Koldsved Lysfølsomhedsreaktioner Øget tendens til at få blå mærker	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioødem ⁶	kutan vasculitis
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>				
	Muskuloskeletale smerter Muskelspasmer	Muskelstivhed Muskelsitren	Trismus	
<i>Nyrer og urinveje</i>				
	Dysuri Pollakisuri	Urinretention Besværet vandladning Natlig vandladning Polyuri Nedsat urinmængde	Abnorm urinlugt	
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
	Erektile dysfunktion Ejakulationsforstyrrelser Forsinket ejakulation	Gynækologisk blødning Menstruationsforstyrrelser Seksuel dysfunktion Smerter i testiklerne	Menopausale symptomer Galaktorré Hyperprolaktinæmi Postpartum blødning ⁶	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
	Fald ⁸ Træthed	Brystsmerter ⁷ Generel unormal følelse Føler sig kold Tørst Kuldegysninger Føler sig syg Varmefølelse Gangforstyrrelse		
<i>Undersøgelser</i>				
	Vægttab	Vægtstigning Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet Forhøjet kalium i blodet	Forhøjet kolesterol i blodet	

¹ Der er også rapporteret tilfælde af kramper og tinnitus efter behandlingsophør.

² Sager med ortostatisk hypotension og synkope er blevet rapporteret - særligt i behandlingsopstarten

³ Se pkt 4.4.

⁴ Sager med aggression og vrede er blevet rapporteret, især tidligt i behandlingen eller efter behandlingsophør.

⁵ Sager med selvmordsforestillinger og -adfærd er blevet rapporteret under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

⁶ Estimeret hyppighed baseret på rapporterede bivirkninger under overvågning efter markedsføring; ikke observeret i placebokontrollerede kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo.

⁸ Fald var hyppigst hos ældre (≥ 65 år)

⁹ Estimeret hyppighed baseret på alle kliniske studiedata

¹⁰ Estimeret hyppighed baseret på placebokontrollerede kliniske studier

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

I de kliniske 12-ugers akut fase duloxetin studier med patienter med diabetisk neuropatisk smerte blev der observeret en lille men statistisk signifikant stigning i faste blodglucose hos duloxetinbehandlede patienter. HbA1C var stabilt hos både duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter. Ekstensionsfasen af disse studier varede op til 52 uger. I denne periode var der stigninger i HbA1C både i duloxetin- og standardbehandling-grupperne, den gennemsnitlige stigning var 0,3 % større i gruppen behandlet med duloxetin. Der var også en lille stigning i faste blodglucose og i total kolesterol hos de duloxetinbehandlede patienter i modsætning til gruppen, der modtog standardbehandling. Her viste laboratorieprøverne en lille sænkning.

De hjertefrekvenskorrigerede QT-intervaller hos duloxetinbehandlede patienter adskilte sig ikke fra dem, der blev observeret i placebogruppen. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle på QT, PR, QRS eller QTcB målinger mellem duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter.

Pædiatrisk population

I alt blev 509 pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med svær depression og 241 pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med generaliseret angst behandlet med duloxetin i kliniske studier. Generelt lignede bivirkningsprofilen for duloxetin hos børn og unge bivirkningsprofilen hos voksne.

467 pædiatriske patienter, som blev randomiseret til behandling med duloxetin i kliniske studier, havde efter 10 uger et gennemsnitligt væggtab på 0,1 kg sammenlignet med en gennemsnitlig vægkstigning på 0,9 kg hos 353 placebobehandlede patienter. I løbet af en efterfølgende 4-6 måneders forlængelsesperiode tenderede disse patienter i gennemsnit til at genvinde deres forventede baseline-vægtpercentil baseret på populationsdata fra kønsmatchede jævnaldrende.

I studier af op til 9 måneders varighed sås et overordnet gennemsnitligt fald på 1 % i højdepercentilen (et fald på 2 % hos børn (7-11 år) og en stigning på 0,3 % hos unge (12-17 år)) hos pædiatriske patienter behandlet med duloxetin (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret tilfælde af overdosering af duloxetin, alene eller i kombination med andre lægemidler, i doser på 5400 mg. Der er sket dødsfald, hovedsageligt med samtidig overdosering af andre lægemidler. Der har dog også været tilfælde med duloxetin alene i doser på omkring 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter søvnighed, koma, serotonin syndrom, kramper, opkastning og takykardi.

Der kendes ingen antidot mod duloxetin men i tilfælde af serotonin syndrom, kan specifik behandling (såsom for cyproheptadin og/eller temperatur kontrol) overvejes. Der skal skabes frie luftveje. Det anbefales at monitorere hjertefunktionen og andre vitale funktioner samt at etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikelskyllning kan være indiceret, hvis den foretages kort efter indtagelse eller hos patienter med symptomer. Aktivt kul kan være nyttigt til begrænsning af absorptionen. Duloxetin har stor fordelingsvolumen, og forceret diurese, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion har sandsynligvis ingen gavnlig virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX21

Virkningsmekanisme

Duloxetin er en kombineret serotonin- (5-HT) og noradrenalin (NA)-genoptagshæmmer. Det hæmmer svagt dopamingenoptagelsen uden nogen signifikant affinitet til histaminerge, dopaminerge, kolinerge og adrenerge receptorer. Afhængig af dosis forøger duloxetin ekstracellulær serotonin og noradrenalin i forskellige dele af hjernen hos dyr.

Farmakodynamisk virkning

Duloxetin normaliserede smertetærsklen i flere prækliniske modeller af neuropatisk og inflammatorisk smerte og svækkede smerteoplevelsen i en model af vedvarende smerte. Den smertehæmmende virkning af duloxetin menes at være et resultat af en potensering af descenderende smertehæmmende baner i centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Moderate til svære depressioner

I et klinisk forsøgsprogram med 3.158 patienter (svarende til 1.285 patientår) blev duloxetin undersøgt mod DSM-IV kriterierne for moderate til svære depressioner. Effekten af duloxetin er vist med den anbefalede faste dosis på 60 mg én gang daglig i tre ud af tre randomiserede dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier på voksne akutte ambulante patienter med moderate til svære depressioner. Som helhed er der vist effekt af duloxetin ved en daglig fast dosering mellem 60 og 120 mg i fem ud af syv randomiserede dobbeltblinde, placebokontrollerede studier på voksne akutte ambulante patienter med moderate til svære depressioner.

Duloxetin viste sig signifikant bedre end placebo målt som forbedring i total score på Hamilton 17-punkts skalaen (HAM-D) (inklusive både følelses og somatiske symptomer ved depression). Data for virkning og bedring viste sig også statistisk signifikant bedre for duloxetin sammenlignet med placebo. Kun en lille del af de inkluderede patienter i de vigtigste kliniske studier led af moderate til svære depressioner (basislinie HAM-D>25).

I et studie med forebyggelse af tilbagefald, hvor patienterne blev randomiserede til enten duloxetin 60 mg eller placebo, efter 12-ugers akut behandling med open-label duloxetin 60 mg én gang daglig viste duloxetin 60 mg én gang daglig sig statistisk signifikant bedre end placebo ($p=0,004$) på den

primære parameter, som var forebyggelsen af depressive tilbagefald målt som tid til tilbagefald. Hyppigheden af tilbagefald i den 6-måneders dobbeltblinde followup-periode var henholdsvis 17 % for duloxetin og 29 % for placebo.

I løbet af 52 ugers placebo-kontrolleret dobbeltblind behandling, havde duloxetin-behandlede patienter med tilbagevendende moderat til svær depression, en signifikant længere symptomfri periode ($p < 0,001$) sammenlignet med placebo-randomiserede patienter. Alle patienter havde tidligere responderet på duloxetin i en ublindet duloxetin-behandlingsperiode (28 til 34 uger) med en dosis på 60 til 120 mg/dag. I løbet af den 52 uger lange placebo-kontrollerede dobbeltblinde behandlingsperiode oplevede 14,4 % af de duloxetin-behandlede patienter og 33,1 % af de placebo-behandlede patienter en tilbagevenden af deres depressive symptomer ($p < 0,001$).

I et studie med ældre depressive patienter (≥ 65 år), som viste en statistisk signifikant forskel i reduktionen i HAM-D17-scoren for duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med placebo, blev effekten af duloxetin 60 mg en gang daglig særligt undersøgt. Den procentvise del af de ældre patienter, som kunne tåle behandlingen med duloxetin 60 mg en gang daglig var sammenlignelig med den, der blev set hos yngre voksne. Idet data for ældre patienter udsat for den maksimale dosis (120 mg daglig) er begrænset anbefales det derfor at der udvises forsigtighed, når denne befolkningsgruppe behandles.

Generaliseret angst

Duloxetin viste statistisk signifikant fordel i forhold til placebo i fem ud af fem studier inklusive fire randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede akutstudier og et studie af forebyggelse af tilbagefald hos voksne patienter med generaliseret angst.

Duloxetin viste statistisk signifikant fordel i forhold til placebo målt som bedring på *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A) totalscore og på *Sheehan Disability Scale* (SDS) som score for total funktionel hæmning. Graden af respons og bedring var også højere med duloxetin sammenlignet med placebo. Duloxetin viste sammenlignelige resultater med venlafaxin udtrykt i HAM-A totalscore.

I et studie med forebyggelse af tilbagefald blev de patienter, som responderede på 6 måneders akut behandling med open-label duloxetin, randomiseret til enten duloxetin eller placebo i yderligere 6 måneder. Duloxetin 60 mg til 120 mg en gang daglig viste statistisk signifikant fordel sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$) ved forebyggelse af tilbagefald målt som tid til tilbagefald. Incidensen af tilbagefald under den 6-måneders dobbeltblinde followup periode var 14 % for duloxetin og 42 % for placebo.

Effekten af duloxetin 30-120 mg (fleksibel dosering) en gang dagligt hos ældre patienter (> 65 år) med generaliseret angst blev evalueret i et studie, som viste statistisk signifikant forbedring i HAM-A totalscoren hos duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter. Virkningen og sikkerheden af duloxetin 30-120 mg en gang dagligt hos ældre patienter med generaliseret angst svarede til virkningen og sikkerheden observeret i studier med yngre voksne patienter. Der er dog begrænsede data vedrørende den maksimale dosis (120 mg dagligt) hos ældre patienter, hvorfor det anbefales at udvise forsigtighed, når denne dosis bruges hos den ældre population.

Perifere diabetiske neuropatiske smerter

Effekten af duloxetin som en behandling af diabetiske neuropatiske smerter blev etableret i 2 randomiserede 12-ugers, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med fast dosis hos voksne (22 til 88 år), som havde haft diabetiske neuropatiske smerter i mindst 6 måneder. Patienter, som levede op til diagnose kriterierne for moderat til svær depression, blev ekskluderet fra disse studier. Det primære endepunkt var den ugentlige middelværdi af 24-timers gennemsnitlig smerte, som blev noteret hver dag af patienterne i dagbog målt på en 11-punkts Likert skala. Duloxetin blev givet i to forskellige dagsdoser: 60 mg én gang daglig og 60 mg to gange daglig. Begge studier viste en signifikant smertereduktion sammenlignet med placebo. Hos nogle patienter var effekten tydelig i den første uge af behandlingen. Forskellen i den gennemsnitlige forbedring mellem de to aktive behandlingsarme var ikke signifikant. Mindst 30 % smertereduktion blev observeret hos

ca. 65 % duloxetinbehandlede patienter mod 40 % placebobehandlede. De tilsvarende tal for mindst 50 % smertereduktion var henholdsvis 50 % og 26 %. Klinisk respons (mindst 50 % smertereduktion) blev analyseret i forhold til om, patienten havde oplevet somnolens under behandlingen. Hos patienter, som ikke havde oplevet somnolens, blev der observeret klinisk respons hos 47 % af de duloxetinbehandlede patienter og 27 % af de placebobehandlede patienter. Hos patienter, som havde oplevet somnolens, blev der målt klinisk respons hos 60 % af de duloxetinbehandlede patienterne og 30 % af de placebobehandlede patienter. Det er usandsynligt, at patienter, som ikke opnåede en smertereduktion på 30 % indenfor 60 dage, skulle kunne opnå dette niveau af smertereduktion ved yderligere behandling.

Hos de patienter, som responderede på 8-ugers akut behandling med 60 mg duloxetin en gang daglig i et open-label, langtids-, ukontrolleret studie, holdt smertereduktionen i yderligere 6 måneder. Det blev målt som ændring på det 24 timers gennemsnitlige smerteindeks *Brief Pain Inventory* (BPI).

Pædiatrisk population

Duloxetin er ikke blevet undersøgt hos patienter under 7 år.

Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblindede parallel-studier med 800 pædiatriske patienter i alderen 7-17 år med moderat til svær depression (se pkt. 4.2). I disse to studier indgik en 10 ugers akutfase med placebo og aktiv (fluoxetin) kontrol efterfulgt af en 6 måneders behandlingsfase med aktiv kontrol. Hverken duloxetin (30-120 mg) eller den aktive kontrolarm (fluoxetin 20-40 mg) adskilte sig statistisk set fra placebo, hvad angår ændring fra baseline til endepunkt i den samlede score på *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R). Afbrydelse af behandlingen pga. bivirkninger skete oftere hos duloxetinbehandlede patienter sammenlignet med fluoxetinbehandlede, som regel pga. kvalme. Selvmordsrelateret adfærd blev indberettet i løbet af den 10 uger lange akutfase med aktiv behandling (duloxetin 0/333 [0 %], fluoxetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). I løbet af studiets 36 ugers varighed udviste 6 ud af 333 patienter, som initialt var randomiseret til duloxetin, og 3 ud af 225 patienter initialt randomiseret til fluoxetin selvmordsrelateret adfærd (eksponeringsjusteret forekomst var 0,039 hændelser pr. patientår for duloxetin og 0,026 for fluoxetin). Derudover udviste en patient, som skiftede fra placebo til duloxetin, selvmordsrelateret adfærd under behandlingen med duloxetin.

Der er gennemført et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med 272 patienter i alderen 7-17 år med generaliseret angst. I studiet indgik en 10 ugers placebokontrolleret akutfase efterfulgt af en forlænget behandlingsperiode på 18 uger. I studiet blev der anvendt et fleksibelt dosisregime for at muliggøre en langsom dosisescalering fra 30 mg en gang daglig til højere doser (maksimalt 120 mg en gang daglig). Behandling med duloxetin gav en statistisk signifikant større forbedring af symptomerne på generaliseret angst målt med PARS sværhedscore for generaliseret angst (gennemsnitlig forskel på 2,7 point [95 % CI 1,3-4,0] mellem duloxetin og placebo) efter 10 ugers behandling. Vedligeholdelse af virkning er ikke blevet evalueret. Der var ikke statistisk signifikant forskel i seponeringfrekvens på grund af bivirkninger mellem duloxetingroupen og placebogruppen i løbet af akutfasen på 10 uger. To patienter, som skiftede fra placebo til duloxetin efter akutfasen, udviste selvmordsrelateret adfærd under behandlingen med duloxetin i forlængelsesfasen. Der foreligger ikke en overordnet benefit/risk-konklusion for denne aldersgruppe (se også pkt. 4.2 og 4.8).

Der er gennemført et enkelt studie med pædiatriske patienter med juvenil primær fibromyalgi syndrom (JPFS), hvor den duloxetinbehandlede gruppe ikke adskilte sig fra placebogruppen for det primære effektmål. Der er derved ikke vist effekt i denne pædiatriske patientpopulation. Det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, parallelgruppe studie med duloxetin blev gennemført med 184 unge i alderen 13 til 18 år (gennemsnitsalder 15,53 år) med JPFS. Studiet inkluderede en 13 ugers dobbeltblindet periode hvor patienter blev randomiseret til duloxetin 30 mg/60 mg eller placebo dagligt. Duloxetin viste ingen effekt på reduktion af smerte for det primære endepunkt, målt ved gennemsnitligt smerteindeks i henhold til *Brief Pain Inventory* (BPI): gennemsnitlig ændring fra baseline ved mindste kvadraters metode (LS) i BPI gennemsnitlig smertescore ved 13 uger var -0,97 i placebogruppen sammenlignet med -1,62 i gruppen duloxetin 30/60 mg ($p = 0,052$).

Sikkerhedsresultaterne fra dette studie var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for duloxetin.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med duloxetin i alle undergrupper af den pædiatriske population med moderat til svær depression, diabetisk neuropatisk smerte og generaliseret angst. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Duloxetin indgives som en enkelt enantiomer. Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad af oxiderende enzymer (CYP1A2 og det polymorfe CYP2D6) efterfulgt af konjugering. Duloxetins farmakokinetik viser stor variation mellem patienter (generelt 50-60 %), delvist på grund af køn, alder, ryger-/ikke-rygerstatus og CYP2D6-metaboliseringsstatus.

Absorption

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

Fordeling

Ca. 96 % af duloxetin er bundet til humane plasmaproteiner. Duloxetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad, og metabolitterne udskilles hovedsageligt med urinen. Både cytochrom P450-2D6 og -1A2 katalyserer dannelsen af de to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat af 4-hydroxy-duloxetin og sulfatkonjugat af 5-hydroxy-6-methoxy-duloxetin. På baggrund af *in vitro*-studier betragtes duloxetins cirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloxetins farmakokinetiske egenskaber er ikke blevet specifikt undersøgt hos patienter, som har en ringe CYP2D6 metabolisering. Begrænsede data tyder på, at duloxetin plasmaniveauet hos disse patienter er højere.

Elimination

Halveringstiden for duloxetin ligger på 8-17 timer (gns. 12 timer). Efter en intravenøs dosis ligger duloxetins plasmaclearance på 22-46 l/t. (gns. på 36 l/t.). Efter en oral dosis ligger den tilsyneladende plasmaclearance for duloxetin på 33-261 l/t. (gns. 101 l/t.).

Særlige patientpopulationer

Køn

Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasmaclearance er omkring 50 % lavere hos kvinder). Det overlap, der er i de kønsbaserede farmakokinetiske forskelle i clearanceområdet, retfærdiggør ikke en anbefaling om lavere dosis til kvindelige patienter.

Alder

Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem yngre og ældre kvinder (≥ 65 år) (AUC- værdien forøges med ca. 25 %, og halveringstiden er ca. 25 % længere hos ældre) men omfanget af disse forandringer er ikke tilstrækkelige til at retfærdiggøre dosisjusteringer. Det er en generel anbefaling, at der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling havde et dobbelt så højt duloxetin- C_{max} og dobbelt så høje AUC-værdier som raske patienter. Farmakokinetiske data på duloxetin er begrænset hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Moderat leversygdom (Child-Pugh-gruppe B) påvirkede duloxetins farmakokinetik. Sammenlignet med raske patienter var den tilsyneladende plasmaclearance for duloxetin 79 % lavere, den tilsyneladende terminale halveringstid var 2,3 gange længere, og AUC var 3,7 gange højere hos patienter med moderat leversygdom. Der er ikke foretaget studier af farmakokinetikken for duloxetin og dens metabolitter hos patienter med let eller svært nedsat leverfunktion.

Ammende mødre

Duloxetins fordeling i kroppen blev undersøgt hos 6 ammende kvinder, som havde født mindst 12 uger forinden. Der blev fundet duloxetin i mælken. *Steady state* koncentrationerne i human mælk er ca. en fjerdedel af plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i human mælk er ca. 7 µg/dag under en dosering på 40 mg to gange daglig. Laktation påvirkede ikke duloxetins farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Duloxetins farmakokinetik ved oral behandling med 20 til 120 mg en gang daglig hos pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år med moderat til svær depression, er karakteriseret ved brug af populationsmodelleringsanalyser baseret på data fra tre studier. De modelforventede *steady state* plasmakoncentrationer af duloxetin hos pædiatriske patienter var generelt inden for koncentrationsintervallet observeret hos voksne patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Duloxetin var ikke genotoksisk i en række standardtest og var ikke karcinogent hos rotter. I karcinogenicitetsstudiet med rotter blev der set celler med flere cellekerner i leveren i fravær af andre histopatologiske ændringer. Den underliggende mekanisme og den kliniske relevans er uvis. Hunmus, som modtog duloxetin i 2 år, havde forøget incidens af hepatocellulære adenomer og karcinomer ved den høje dosis (144 mg/kg/dag), men disse blev betragtet som værende sekundære til den mikrosomale enzyminduktion i leveren. Relevansen af disse data fra mus i forhold til mennesker kendes ikke. Hunrotter, som fik duloxetin (45 mg/kg/dag) før og under parring samt i den tidlige drægtighedsperiode, havde nedsat fødeindtagelse og kropsvægt, afbrydelse af brunstcyklussen, et nedsat indeks for levende fødsler og overlevelse af afkom samt forsinket vækst hos afkommet ved udsættelse for systemisk påvirkning estimeret til at være højst ved den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et embryotoksicitetsstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogle-deformationer, hvor hunkaninerne blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et andet studie, hvor et andet salt af duloxetin blev testet, blev der ikke observeret nogen deformationer. Duloxetin fremkaldte adfærdsmæssige bivirkninger hos afkommet i et præ-/postnatal toksicitetsstudie hos rotter, hvor hunrotter blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier med rotteunger viser en forbigående påvirkning af neuroadfærd samt signifikant nedsat kropsvægt og fødeindtagelse, induktion af leverenzymmer og hepatocellulær vakuolisering ved 45 mg/kg/dag. Duloxetins overordnede toksicitetsprofil hos rotteunger svarede til den beskrevet hos voksne rotter. Det niveau, hvor der ikke blev observeret virkninger, blev fastlagt til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Saccharose

Majsstivelse
Hypromellose
Talcum
Hypromelloseacetatsuccinat
Triethylcitrat

Kapselskal

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler

Kapseltop

- Indigotin (E132)
- Titandioxid (E171)
- Gelatine

Kapselbund

- Titandioxid (E171)
- Gelatine

Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler

Kapseltop

- Indigotin (E132)
- Titandioxid (E171)
- Gelatine

Kapselbund

- Gul jernoxid (E172)
- Titandioxid (E171)
- Gelatine

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig PVC/PCTFF/Alu-blistre eller gennemsigtig PVC/PVDC/Alu-blistre.

Pakningsstørrelse:

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler

7, 28, 56, 84 og 98 kapsler

Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler

14, 28, 56, 84 og 98 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler

EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003
EU/1/15/1028/008
EU/1/15/1028/009
EU/1/15/1028/010
EU/1/15/1028/011
EU/1/15/1028/012
EU/1/15/1028/013
EU/1/15/1028/014

Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler

EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007
EU/1/15/1028/015
EU/1/15/1028/016
EU/1/15/1028/017
EU/1/15/1028/018
EU/1/15/1028/019
EU/1/15/1028/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. august 2015

Dato for seneste fornyelse: 13/08/2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

S.C. Zentiva S.A
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bucharest
Rumænien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

FOLDET PAKKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler
duloxetin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder duloxetinhydroclorid svarende til 30 mg duloxetin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde enterokapsler

7 hårde enterokapsler
28 hårde enterokapsler
56 hårde enterokapsler
84 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003
EU/1/15/1028/008
EU/1/15/1028/009
EU/1/15/1028/010
EU/1/15/1028/011
EU/1/15/1028/012
EU/1/15/1028/013
EU/1/15/1028/014

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Duloxetine Zentiva 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSEBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler
duloxetin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

FOLDET PAPPKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler
duloxetin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder duloxetinhydroclorid svarende til 60 mg duloxetin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde enterokapsler

14 hårde enterokapsler
28 hårde enterokapsler
56 hårde enterokapsler
84 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007
EU/1/15/1028/015
EU/1/15/1028/016
EU/1/15/1028/017
EU/1/15/1028/018
EU/1/15/1028/019
EU/1/15/1028/020

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Duloxetine Zentiva 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSEBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler
duloxetin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Duloxetine Zentiva 30 mg hårde enterokapsler Duloxetine Zentiva 60 mg hårde enterokapsler

duloxetin

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duloxetine Zentiva
3. Sådan skal du tage Duloxetine Zentiva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Duloxetine Zentiva indeholder det aktive stof duloxetin. Duloxetine Zentiva øger indholdet af serotonin og noradrenalin i nervesystemet.

Duloxetine Zentiva anvendes hos voksne til behandling af

- depression
- angst (kronisk fornemmelse af angst og nervøsitet)
- diabetiske neuropatiske smerter (beskrives ofte som brændende, stikkende, sviende, jagende, skærende eller som et elektrisk stød. Der kan forekomme følelsesløshed i det angrebne område, eller påvirkninger såsom berøring, varme, kulde eller tryk kan fremkalde smerte).

Hos de fleste mennesker med depression eller angst begynder Duloxetine Zentiva at virke indenfor de første to uger, men det kan vare 2-4 uger, før du får det bedre. Fortæl det til lægen, hvis du ikke begynder at få det bedre efter det tidsrum. Din læge kan vælge at fortsætte din behandling med Duloxetine Zentiva efter, at du har fået det bedre for at forebygge, at din depression eller angst skal vende tilbage.

Hos mennesker med diabetiske neuropatiske smerter kan det vare nogle uger, før de får det bedre. Tal med din læge, hvis du ikke har det bedre efter 2 måneder.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duloxetine Zentiva

Tag ikke Duloxetine Zentiva, hvis du:

- er allergisk over for duloxetin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Duloxetine Zentiva (angivet i afsnit 6).
- har en leversygdom.
- har svært nedsat nyrefunktion.
- tager, eller inden for de sidste 14 dage har været i behandling med, en monoaminoxidasehæmmer (MAO-hæmmer) (se "Brug af anden medicin sammen med Duloxetine Zentiva").

- tager fluvoxamin, som normalt anvendes til behandling af depression, ciprofloxacin eller enoxacin, som bruges mod infektioner.
- hvis du tager andre lægemidler indeholdende duloxetin (se "Brug af anden medicin sammen med Duloxetine Zentiva").

Fortæl det til din læge, hvis du har forhøjet blodtryk eller en hjertesygdom. Hvis du kan tage Duloxetine Zentiva, vil din læge sige det til dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

I følgende situationer kan du muligvis ikke anvende Duloxetine Zentiva. Kontakt lægen, før du tager Duloxetine Zentiva, hvis du:

- tager anden medicin til behandling af depression (se "Brug af anden medicin sammen med Duloxetine Zentiva").
- tager et naturlægemiddel, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*).
- har en nyresygdom
- tidligere har haft krampeanfald
- tidligere har haft mani
- lider af en bipolar sygdom
- har øjenproblemer, såsom visse typer af grøn stær (glaukom - forøget tryk i øjet)
- tidligere har lidt af blødningsforstyrrelser (tendens til blå mærker), især hvis du er gravid (se "Graviditet og amning")
- har risiko for at få lavt natrium i blodet (for eksempel hvis du tager vanddrivende medicin, især hvis du er ældre)
- er i samtidig behandling med medicin, som kan skade leveren
- tager opioide lægemidler, såsom buprenorphinholdig medicin, tramadol og pethidin. Brug af disse lægemidler sammen med Duloxetine Zentiva kan medføre serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se "Brug af anden medicin sammen med Duloxetine Zentiva");
- samtidig tager anden medicin med duloxetin (se "Brug af anden medicin sammen med Duloxetine Zentiva").

Duloxetine Zentiva kan give en følelse af uro eller manglende evne til at sidde eller stå stille. Hvis det sker for dig, bør du fortælle din læge dette.

Lægemidler som Duloxetine Zentiva (såkaldte SSRI/SNRI'er) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se afsnit 4). I nogle tilfælde er disse symptomer blevet ved efter ophør med behandlingen.

Selvmodstanker og forværring af din depression eller angstsygdom

Hvis du har en depression eller lider af en angstsygdom, kan du af og til få tanker om at skade dig selv eller begå selvmord. Disse tanker kan forstærkes især i starten af behandlingen med antidepressiva, da det tager nogen tid før denne slags medicin virker, sædvanligvis omkring to uger, men af og til længere.

Du vil mere sandsynligt tænke på dette, hvis du:

- tidligere har haft tanker om at begå selvmord eller at gøre skade på dig selv.
- er en yngre person. Erfaringer fra undersøgelser har vist, at der er en øget risiko for selvmordsadfærd hos unge under 25 år med en psykisk forstyrrelse, som bliver behandlet med antidepressiv medicin.

Hvis du på noget tidspunkt får tanker om at skade dig selv eller begå selvmord, skal du straks kontakte din læge eller skadestuen.

Det kan muligvis være til hjælp for dig, hvis du fortæller en ven eller slægtning, at du har en depression eller en angstsygdom, og beder dem læse denne indlægsseddel. Du kan bede dem om at fortælle det til dig, hvis de synes din depression eller angstsygdom bliver værre, eller hvis de er bekymrede over ændringer i din adfærd.

Børn og unge under 18 år

Duloxetine Zentiva bør normalt ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. Du skal også være klar over, at patienter under 18 år har en forøget risiko for bivirkninger såsom selvmordsforsøg, selvmordstanker og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede), når de tager denne type af medicin. På trods af dette kan din læge ordinere Duloxetine Zentiva til patienter under 18 år, hvis lægen skønner, at det er til patientens bedste. Du bedes henvende dig til din læge, hvis din læge har udskrevet Duloxetine Zentiva til en patient under 18 år, og du gerne vil diskutere dette. Du skal fortælle din læge, hvis et af ovenstående symptomer opstår eller forværres hos en patient under 18 år, som er i behandling med Duloxetine Zentiva. Ydermere foreligger der endnu ikke data på langtidsikkerhed hos denne aldersgruppe hvad angår vækst, modning, kognitiv- og adfærdsudvikling ved brug af Duloxetine Zentiva.

Brug af anden medicin sammen med Duloxetine Zentiva

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det aktive stof (duloxetin) i Duloxetine Zentiva bruges i andre lægemidler mod andre tilstande: Diabetisk neuropatisk smerte, depression, angst og stressinkontinens. Brug af flere end et af disse lægemidler samtidig bør undgås. Spørg din læge om du allerede tager andre lægemidler indeholdende duloxetin.

Din læge bør afgøre, om Duloxetine Zentiva kan tages sammen med anden medicin. **Start eller afbryd ikke behandlingen med medicin, det gælder også for medicin, som ikke er på recept samt naturlægemidler og kosttilskud, før du har talt med din læge.**

Du skal også fortælle din læge, hvis du tager noget af nedenstående medicin:

- **Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere):** Du må ikke tage Duloxetine Zentiva sammen med en MAO- hæmmer eller inden for 14 dage efter afsluttet behandling med en MAO-hæmmer. Eksempler på MAO-hæmmere er bl.a. moclobemid (mod depression) og linezolid (antibiotika). Hvis du tager en MAO-hæmmer sammen med en række forskellige receptpligtige lægemidler, heriblandt Duloxetine Zentiva, kan det medføre alvorlige og endda livstruende bivirkninger. Du skal vente mindst 14 dage efter, at du er holdt op med at tage en MAO-hæmmer, før du må begynde at tage Duloxetine Zentiva. Du skal ligeledes vente mindst 5 dage, efter at du er holdt op med at tage Duloxetine Zentiva, før du må begynde at tage en MAO-hæmmer.
- **Medicin, der kan virke sløvende:** Dette omfatter receptpligtig medicin inklusive benzodiazepiner, stærk smertestillende medicin, antipsykotika, phenobarbital og antihistaminer.
- **Medicin, der øger niveauet af serotonin:** Triptaner, tryptophan, SSRI-præparater (såsom paroxetin og fluoxetin), SNRI-præparater (såsom venlafaxin), tricykliske antidepressiva (såsom clomipramin, amitriptylin), perikon, MAO-hæmmere (såsom moclobemid og linezolid) og opioide lægemidler, såsom buprenorphinholdig medicin, tramadol og pethidin. Disse typer medicin øger risikoen for bivirkninger såsom serotonin syndrom (se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler"). Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med Duloxetine Zentiva, skal du kontakte din læge.
- **Orale antikoagulantia eller medicin, der påvirker blodpladerne:** Medicin, der fortynder blodet og modvirker dannelse af blodpropper. Disse lægemidler, kan øge risikoen for blødninger.

Brug af Duloxetine Zentiva sammen med mad, drikke og alkohol

Duloxetine Zentiva kan tages med og uden mad. Du bør udvise forsigtighed, hvis du drikker alkohol, samtidig med, at du er i behandling med Duloxetine Zentiva.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Fortæl din læge, hvis du bliver gravid, eller hvis du prøver at blive gravid, mens du tager Duloxetine Zentiva. Du må kun tage Duloxetine Zentiva efter, at du har talt med din læge om de mulige fordele for dig og de mulige risici for dit ufødte barn.
- Du skal sikre dig, at din jordemoder og/eller læge ved, at du tager Duloxetine Zentiva. Lignende præparater (SSRI'er) kan, når de tages under graviditeten, øge risikoen for en alvorlig lidelse kaldet persisterende pulmonal hypertension hos spædbørn (PPHN), hvilket gør barnet blåligt i huden og får det til at trække vejret hurtigere. Symptomerne opstår som regel inden for de første 24 timer efter, at barnet er født. Du skal omgående kontakte din jordemoder og/eller læge, hvis dette sker for dit barn.
- Hvis du tager Duloxetine Zentiva i slutningen af graviditeten, kan dit barn udvise visse symptomer, når det bliver født. Som regel opstår de ved fødslen eller inden for få dage efter fødslen. Symptomerne omfatter slappe muskler, skælven, spjætten, spisebesvær, vejrtrækningsproblemer og krampeanfald. Du skal kontakte din læge eller jordemoder med henblik på råd og vejledning, hvis dit barn udviser nogle af disse symptomer efter fødslen, eller hvis du er bekymret for dit barns helbred.
- Hvis du tager Duloxetine Zentiva i slutningen af graviditeten, er der en øget risiko for kraftig vaginal blødning kort efter fødslen, især hvis du tidligere har haft blødningsforstyrrelser. Din læge eller jordemoder skal gøres opmærksom på, at du tager duloxetin, så de kan rådgive dig.
- Tilgængelige data fra brug af duloxetin i de første tre måneder af graviditeten viser ikke en øget risiko for samlede fødselsdefekter hos barnet. Hvis duloxetin tages i løbet af anden halvdel af graviditeten, kan der være en øget risiko for, at barnet fødes tidligt (yderligere 6 for tidligt fødte børn for hver 100 kvinder, der tager duloxetin i anden halvdel af graviditeten), oftest mellem uge 35 og 36 af graviditeten.
- Fortæl din læge, hvis du ammer. Det anbefales ikke at bruge Duloxetine Zentiva, mens du ammer. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Duloxetine Zentiva kan gøre dig søvngig og svimmel. Du må ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved, hvordan Duloxetine Zentiva påvirker dig.

Duloxetine Zentiva indeholder saccharose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Duloxetine Zentiva

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Duloxetine Zentiva er til oral brug. Du skal synke kapslen hel og skylle den ned med et glas vand.

Mod depression og diabetiske neuropatiske smerter:

Den anbefalede dosis af Duloxetine Zentiva er 60 mg én gang daglig. Din læge beslutter dog den rette dosis for dig.

Mod generaliseret angst:

Den sædvanlige startdosis af Duloxetine Zentiva er 30 mg en gang daglig, hvorefter de fleste patienter vil få 60 mg en gang daglig, men din læge vil fastlægge den dosis, som passer til dig. Dosis kan justeres op til 120 mg daglig afhængigt af dit respons på Duloxetine Zentiva.

Det kan være lettere at huske at tage Duloxetine Zentiva, hvis du tager det på samme tidspunkt hver dag.

Tal med din læge om, hvor længe du skal blive ved med at tage Duloxetine Zentiva. Du må kun stoppe behandlingen eller ændre dosis efter aftale med lægen. For at du kan få det bedre, er det vigtigt, at din sygdom behandles korrekt. Hvis den ikke behandles, vil du måske ikke få det bedre, og din tilstand kan forværres og blive sværere at behandle.

Hvis du har taget for meget Duloxetine Zentiva

Kontakt omgående lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere Duloxetine Zentiva, end lægen har ordineret. Symptomer på overdosering omfatter søvnighed, koma, serotonin syndrom (en sjælden bivirkning, som kan forårsage en unormal opstemthed, døsigthed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, svedtendens og muskelstivhed), krampeanfald, opkastning og hurtig puls.

Hvis du har glemt at tage Duloxetine Zentiva

Glemmer du at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det allerede er blevet tid til din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og blot tage en enkelt dosis, som du plejer. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du må ikke tage mere Duloxetine Zentiva pr. dag, end lægen har ordineret.

Hvis du holder op med at tage Duloxetine Zentiva

DU MÅ IKKE holde op med at tage kapslerne uden at have konsulteret din læge, heller ikke selv om du har fået det bedre. Hvis lægen mener, at du ikke længere behøver at tage Duloxetine Zentiva, vil lægen bede dig reducere dosis over mindst 2 uger, før du stopper behandlingen helt.

Nogle patienter, som pludselig holdt op med at tage Duloxetine Zentiva, oplevede symptomer som:

- svimmelhed, prikkende følelse som når noget sover eller følelse af elektriske stød (især i hovedet), søvnforstyrrelser (livagtige drømme, mareridt, søvnløshed), træthed, søvnighed, rastløshed eller uro, angst, kvalme eller opkastning, rystelser (tremor), hovedpine, muskelsmerter, irritation, diaré, forøget tendens til at svede eller svimmelhed.

Disse symptomer er normalt ikke alvorlige og forsvinder inden for få dage, men hvis du oplever meget generende symptomer, skal du rådføre dig med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne er normalt milde til moderate og forsvinder ofte efter få uger.

Meget almindelige bivirkninger (kan ske hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine, søvnighed
- kvalme, mundtørhed

Almindelige bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 10 patienter)

- appetitmangel
- søvnbesvær, ophidselse, mindre lyst til sex, angst, problemer med at opnå orgasme, mærkelige drømme
- svimmelhed, følelse af ugedelighed, rysten, følelsesløshed inklusive følelsesløshed eller prikken/snurren i huden
- sløret syn
- tinnitus (opfattelse af lyd i øret, når der ingen lyd er)
- hjertebanken
- forhøjet blodtryk, rødmen
- øget tendens til at gabe

- forstoppelse, diarré, mavesmerter, opkastning, halsbrand eller fordøjelsesbesvær, luft i maven
- øget tendens til at svede, (kløende) udslæt
- muskelsmerter, muskelkramper
- smertefuld vandladning, hyppig vandladning
- problemer med at få erektion, ændret ejakulation
- fald (oftest hos ældre), træthed
- vægttab

Børn og unge under 18 år, som blev behandlet med dette lægemiddel, oplevede et vægttab i begyndelsen af behandlingen. Efter 6 måneders behandling var vægten steget, så den svarede til deres jævnaldrendes af samme køn.

Ikke almindelige bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 100 patienter)

- halsbetændelse, som forårsager hæst stemme
- selvmordstanker, søvnbesvær, tænderskæren eller sammenbidte tænder, desorientering, manglende motivation
- pludselig, ufrivillig spjættan eller sitren i musklerne, følelse af rastløshed eller manglende evne til at sidde eller stå stille, nervøsitet, koncentrationsbesvær, ændret smagsoplevelse, problemer med at styre sine bevægelser f.eks. koordinationsbesvær eller ufrivillige muskelbevægelser, *restless legs* syndrom (stærk uro og krybende fornemmelse i underbenene), dårlig søvnkvalitet
- store pupiller, synsforstyrrelser
- følelse af at være "rundtosset" (vertigo), ørepine
- hurtig og/eller uregelmæssig puls
- besvimelse, svimmelhed, uklarhed eller besvimelse efter at have rejst sig op, kolde fingre og/eller tæer
- sammensnørret hals, næseblod
- opkastning af blod eller sort, tjærefarvet afføring (på grund af blod i afføringen), mave-tarmkatar, bøvsen, synkebesvær
- betændelse i leveren, som kan give mavesmerter og gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- natlig sveden, nældefeber, koldsved, øget følsomhed over for sollys, øget tendens til blå mærker
- muskelstivhed, muskelkramper
- besværet eller manglende evne til at lade vandet, besvær med at påbegynde vandladning, behov for vandladning i løbet af natten, behov for hyppigere vandladning end normalt, nedsat urinmængde
- unormal vaginalblødning, unormal menstruation herunder voldsom, smertefuld, uregelmæssig eller forlænget blødning, usædvanlig sparsom eller manglende menstruation, smerter i testiklerne eller pungen
- brystmerter, kuldefølelse, tørst, skælven, varmfølelse, unormal gangart
- vægtøgning
- Duloxetine Zentiva kan medføre bivirkninger, som du måske ikke er opmærksom på, f.eks. forhøjede leverenzymmer eller forhøjede værdier af kalium, kreatinfosfokinase, sukker eller kolesterol i blodet

Sjældne bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner, som forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed og hævelse af tunge eller læber, allergiske reaktioner
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen, som kan forårsage træthed eller vægtøgning
- dehydrering (væskemangel), lavt indhold af natrium i blodet (oftest hos ældre mennesker; symptomerne omfatter bl.a. svimmelhed, svaghed, forvirring, søvnighed eller udpræget træthed eller kvalme og opkastning; mere alvorlige symptomer er besvimelse, krampeanfald eller fald), syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH)
- selvmordsrelateret adfærd, mani (overaktivitet, tanker, der løber løbsk og nedsat behov for søvn), hallucinationer, aggressivitet og vrede
- Serotoninsyndrom (en sjælden bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsighed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, tendens til at svede eller muskelstivhed), krampeanfald

- øget tryk i øjet (grøn stær, glaukom)
- hoste, hvæsende vejrtrækning og åndenød, som kan være ledsaget af en høj temperatur
- betændelse i mundhulen, frisk rødt blod i afføringen, dårlig ånde, betændelse i tyktarmen (medfører diaré)
- leversvigt, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)
- Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig lidelse med blærer i huden, munden, øjnene og på kønsorganerne), alvorlige allergiske reaktioner, som kan forårsage hævelse i ansigtet eller halsen (angioødem)
- sammenbidte kæber
- unormal urinlugt
- symptomer på overgangsalder, unormal mælkeproduktion hos mænd og kvinder
- kraftig vaginal blødning kort efter fødslen (postpartum blødning)

Meget sjældne bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- inflammation i hudens blodkar (kutan vasculitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Duloxetine Zentiva indeholder

Aktivt stof: Duloxetin. Hver kapsel indeholder 30 eller 60 mg duloxetin.

Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindhold: Saccharose, majsstivelse, hypromellose, talcum, hypromelloseacetatsuccinat, triethylcitrat.

Kapselskal:

Duloxetine Zentiva 30 mg:

Kapseltop: Indigotin (E132), titandioxid (E171), gelatine

Kapselbund: Titandioxid (E171), gelatine.

Duloxetine Zentiva 60 mg:

Kapseltop: Indigotin (E132), titandioxid (E171), gelatine.

Kapselbund: Gul jernoxid (E172), titandioxid (E171), gelatine.

Udseende og pakningsstørrelser

Duloxetine Zentiva er en hård enterokapsel. Hver Duloxetine Zentiva kapsel indeholder pellets af duloxetinhydrochlorid med en belægning, som beskytter dem mod mavesyre.

Duloxetine Zentiva findes i to styrker: 30 mg og 60 mg.

30 mg kapslerne er hårde, uigennemsigtige gelatinekapsler, cirka 15,9 mm lange med hvid, uigennemsigtig kapseltop og lyseblå, uigennemsigtig kapselbund. Indeholder off-white til lysbrungullige, sfæriske pellets.

60 mg kapslerne er hårde, uigennemsigtige gelatinekapsler, cirka 19,4 mm lange med beige, uigennemsigtig kapseltop og lyseblå, uigennemsigtig kapselbund. Indeholder off-white til lysbrungullige, sfæriske pellets.

Duloxetine Zentiva 30 mg findes i pakninger med 7, 28, 56, 84 og 98 kapsler.

Duloxetine Zentiva 60 mg findes i pakning med 14, 28, 56, 84 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjekkiet

Fremstiller

S.C. Zentiva S.A
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bukarest
Rumænien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.