

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 30 mg harde enterokapsler
Duloxetine Zentiva 60 mg harde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Duloxetine Zentiva 30 mg harde enterokapsler

Hver kapsel inneholder duloksetinhydroklorid tilsvarende 30 mg duloksetin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 42,26 – 46,57 mg sukrose.

Duloxetine Zentiva 60 mg harde enterokapsler

Hver kapsel inneholder duloksetinhydroklorid tilsvarende 60 mg duloksetin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 84,51 – 93,14 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Harde enterokapsler.

Duloxetine Zentiva 30 mg harde enterokapsler

Ca. 15,9 mm lange harde gelatinkapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og lys blå ugjennomsiktig topp, inneholdende off-white til lys gulbrune kulerunde granulatkor.

Duloxetine Zentiva 60 mg harde enterokapsler

Ca. 19,4 mm lange harde gelatinkapsler med elfenbenshvitt ugjennomsiktig bunn og lys blå ugjennomsiktig topp, inneholdende off-white til lys gulbrune kulerunde granulatkor.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av depressive lidelser.
Behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati.
Behandling av generalisert angstlidelse.

Duloxetine Zentiva er indisert til voksne.
For mer informasjon, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depressive lidelser

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

Terapeutisk respons ses vanligvis etter 2 – 4 ukers behandling.

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

Generalisert angstlidelse

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

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

Doser opptil 120 mg pr. 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.

Smerte ved perifer diabetisk nevropati

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

Seponering av behandlingen

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig bruk av Duloxetine Zentiva og ikke-selektive, irreversible monoamino oksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

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

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mani og kramper

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

Mydriasis

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

Blodtrykk og hjertefrekvens

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 hjertefrekvens eller blodtrykksstigning kan medføre risiko. Forsiktighet skal videre utvises når duloksetin anvendes samtidig med legemidler som kan redusere dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos pasienter som erfarer en fortsatt økning i blodtrykk under duloksetinbehandling, bør dosereduksjon eller gradvis seponering vurderes (se pkt. 4.8). Behandling med duloksetin bør ikke initieres hos pasienter med ukontrollert hypertensjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Serotonergt syndrom

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

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

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

Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Johannesurt

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

Suicid

Depressive lidelser og generalisert angstlidelse

Depresjon er forbundet med økt risiko for suicidale tanker, selvskading og suicid (suicidrelaterte hendelser). Risikoen vedvarer inntil betydelig remisjon inntre. Bedring vil nødvendigvis ikke inntre i løpet av de første ukene eller senere, og tett oppfølging av pasienten er nødvendig inntil slik bedring inntre. Det er vanlig klinisk erfaring at risikoen for suicid kan øke i tidlig stadium av bedringen.

Forskrivning av duloksetin mot andre psykiatriske lidelser, kan også assosieres med en økt risiko for suicidrelaterte hendelser. Disse hendelsene kan i tillegg være komorbide med depressive lidelser. Ved

behandling av andre psykiatriske lidelser bør derfor de samme forhåndsregler gjelde, som ved behandling av pasienter med depressive lidelser.

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

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

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

Smerter ved perifer diabetisk nevropati

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

Bruk hos barn og ungdom under 18 år

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

Blødning

Det er rapportert om unormale blødninger, som ekkymose, purpura og gastrointestinal blødning, ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin/noradrenalin reopptakshemmere (SNRI), inklusive duloksetin. Duloksetin kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6). Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar antikoagulantia og/eller legemidler som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (f.eks. NSAID eller acetylsalisylsyre (ASA)), samt 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 av disse tilfellene var hos eldre pasienter, spesielt sett i sammenheng med nylig endret væskebalanse eller tilstander som predisponerer for endring i væskebalansen i anamnesen. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med økt risiko for hyponatremi; som hos eldre, ved cirrhose, dehydrering eller hos pasienter behandlet med diuretika.

Seponering av behandlingen

Seponeringssymptomer er vanlige ved avbrutt behandling, særlig dersom seponering skjer brått (se pkt. 4.8). I kliniske studier framkom bivirkninger som følge av brå seponering hos ca. 45 % av

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

Eldre

Det foreligger kun begrensede data vedrørende bruk av duloksetin 120 mg hos eldre med depressiv episode 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 uro

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

Legemidler som inneholder duloksetin

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

Hepatitt/økte leverenzymverdier

Tilfeller av leverskade, inkludert alvorlig økning i leverenzymverdier (> 10 ganger øvre grense for normalverdier), hepatitt og gulsott er rapportert med duloksetin (se pkt. 4.8). De fleste av bivirkningene oppsto i løpet av 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 serotonin reopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Sukrose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)

På grunn av risiko for serotonerge syndrom bør duloksetin ikke anvendes i kombinasjon med ikke-selektive irreversible monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), eller før minst 14 dager etter avsluttet behandling med en MAO-hemmer. Basert på duloksetins halveringstid, bør det gå minst 5

dager fra avsluttet Duloxetine Zentiva-behandling til start av behandling med en MAO-hemmer (se pkt. 4.3).

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

CYP1A2-hemmere

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

CNS-legemidler

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

Serotonerge legemidler

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

Duloksetins virkning på andre legemidler

Legemidler metabolisert via CYP1A2

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

Legemidler metabolisert via CYP2D6

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

Orale antikonseptiva og andre steroider

Resultater fra *in vitro*-studier viser at duloksetin ikke induserer CYP3As katalytiske aktivitet. Det er ikke utført spesifikke *in vivo*-interaksjonsstudier.

Antikoagulasjonsmidler og antiplatemidler

Det bør utvises forsiktighet når duloksetin kombineres med orale antikoagulasjonsmidler eller antiplatemidler på grunn av en potensiell økt blødningsrisiko som kan tilskrives en farmakodynamisk interaksjon. Det er videre rapportert en økning av INR når duloksetin ble administrert til pasienter som samtidig ble behandlet med warfarin. Samtidig administrering av duloksetin og warfarin ved steady-

state hos friske frivillige, som del av en klinisk farmakologistudie, resulterte imidlertid ikke i en klinisk signifikant endring av INR fra baseline, eller i farmakokinetikken til R- eller S-warfarin.

Effekten av andre legemidler på duloksetin

Antacida og H₂-antagonister

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

CYP1A2-indusere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

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

Graviditet

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

To store observasjonsstudier tyder ikke på en samlet økt risiko for store medfødte misdannelser (én fra USA med 2500 eksponerte for duloksetin i løpet av første trimester, og én fra EU med 1500 eksponerte 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 den siste måneden før fødsel.

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

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

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

Amming

Basert på en studie med 6 lakterende kvinner som ikke ammet barna sine, utskilles duloksetin i svært liten grad i human brystmelk. Beregnet døgndose for barnet i mg/kg utgjør omtrent 0,14 % av morens dose (se pkt. 5.2). Fordi sikkerheten til duloksetin hos spedbarn ikke er kjent, anbefales det ikke å anvende 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 deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner kan være påvirket.

4.8 Bivirkninger

Oversikt over sikkerhetsprofilen

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

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 angir bivirkninger fra spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier (totalt 9454 pasienter, 5703 med duloksetin og 3751 med placebo) av depresjon, generalisert angstlidelse og diabetisk nevropatisk smerte.

Tabell 1: Bivirkninger

Frekvens estimerer: 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 ($< 1/10\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>				
		Laryngitt		
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaksjon Hypersensitivitets - reaksjoner	
<i>Endokrine sykdommer</i>				
			Hypotyreose	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>				
	Nedsatt matlyst	Hyperglykemi (rapportert spesielt hos diabetikere)	Dehydrering Hyponatremi SIADH ⁶	
<i>Psykiatriske sykdommer</i>				
	Insomni Agitasjon Nedsatt libido Angst Uvanlig orgasme Uvanlige drømmer	Suicidale tanker ^{5,7} Søvnforstyrrelser Bruksisme Desorientering Apati	Suicidal atferd ^{5,7} Mani Hallusinasjoner Aggresjon og sinne ⁴	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine Somnolens	Svimmelhet Letargi Tremor Parestesi	Myokloni Akatisi ⁷ Nervøsitet Oppmerksomhetsforstyrrelse Dysgeusi Dyskinesi ”Restless legs” - syndrom Dårlig søvnkvalitet	Serotonergt syndrom ⁶ Krampeanfall ¹ Psykomotorisk uro ⁶ Ekstrapyramidale symptomer ⁶	
<i>Øyesykdommer</i>				
	Uklart syn	Mydriasis Nedsatt syn	Glaukom	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Smerter i øret		
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpasjoner	Takykardi Supraventrikulær arytmi, hovedsakelig atriell fibrillasjon		
<i>Karsykdommer</i>				
	Økt blodtrykk ³ Flushing	Synkope ² Hypertensjon ^{3,7} Ortostatisk hypotensjon ² Kalde ekstremiteter	Hypertensiv krise ^{3,6}	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Gjesping	Tetthet i halsen Neseblødning	Interstitiell lungesykdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Kvalme Munntørret	Konstipasjon Diaré Abdominal smerte 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	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Økt svette Utslett	Nattesvette Urticaria Kontaktdermatitt Kaldsvette Fotosensitivitetsreaksjoner Økt tendens til blåmerker	Stevens-Johnson syndrom ⁶ Angionevrotisk ødem ⁶	Kutan vaskulitt
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Muskel-/skjelettsmerte Muskelspasmer	Stramme muskler Muskeltrekninger	Kjevesperre	
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>				
	Dysuri Pollakiuri	Urinretensjon Urinhesitasjon Nokturi Polyuri Redusert vannlating	Uvanlig urinlukt	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Erekttil dysfunksjon Ejakulasjonsforstyrrelser Forsinket ejakulasjon	Gynekologisk blødning Menstruasjons – forstyrrelser Seksuell dysfunksjon Smerte i testiklene	Menopausale symptomer Galaktoré Hyperprolaktinemi Postpartumblødning ⁶	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
	Fall ⁸ Utmattelse	Brystsmerter Føle seg unaturlig Kuldefølelse Tørste Frysninger Sykdomsfølelse Varmefølelse Unormal gange		
<i>Undersøkelser</i>				
	Redusert vekt	Økt vekt Forhøyet kreatin-fosfokinase-verdi i blodet Forhøyet kaliumverdi i blodet	Økt kolesterolverdi i blodet	

¹ Tilfeller av krampeanfallet 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 nylig etter avsluttet behandling.

⁵ Tilfeller av suicidale tanker og suicidal oppførsel er rapportert under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

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

⁷ Ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo.

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

⁹ Anslått Estimert frekvens basert på alle data fra kliniske studier.

¹⁰ Estimert frekvens basert på placebo-kontrollerte kliniske utprøvinger.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

Totalt er 509 pediatrike pasienter med depressiv lidelse i alderen 7 til 17 år og 241 pediatrike 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 pediatrike pasienter initielt randomisert til duloksetin, hadde i kliniske studier en gjennomsnittlig vektreduksjon på 0,1 kg ved 10 uker sammenlignet med en 0,9 kg gjennomsnittlig økning hos 353 placebo-behandlede pasienter. I løpet av den 4 til 6-måneders forlengelsesperioden så man i gjennomsnitt for disse pasientene en trend mot vekt innenfor forventet baseline vektpercentil, basert på populasjonsdata fra alders- og kjønnsmatchede kontroller.

I studier på inntil 9 måneder ble en total gjennomsnittlig 1 % reduksjon i høydepercentil (reduksjon på 2 % hos barn (7-11 år) og en økning på 0,3 % hos ungdom (12- 17 år)) observert hos pediatrike 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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

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

Det er ingen kjent antidot mot duloksetin men dersom serotonergt syndrom skulle oppstå kan spesifikk behandling overveies (som cyproheptadin og/eller temperaturregulering). Det skal etableres frie luftveier. Det anbefales å monitorere hjertefunksjon og andre vitale funksjoner, samt etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikkelskylling kan være indisert dersom denne foretas kort etter inntak eller hos pasienter med symptomer. Aktivt kull kan være nyttig til begrensning 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 viser en doseavhengig økning av ekstracellulære nivåer av serotonin og noradrenalin i forskjellige områder i hjernen hos dyr.

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Depressive lidelser

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

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

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

I løpet av 52 uker med placebokontrollert dobbeltblind behandling, hadde pasienter med tilbakevendende depressive lidelser som ble behandlet med duloksetin signifikant lengre symptomfrie perioder ($p<0,001$) sammenlignet med pasienter randomisert til placebobehandling. Alle pasientene hadde tidligere respondert på duloksetin ved åpen duloksetinbehandling (28 til 34 uker) med dosering

60 til 120 mg/dag. I løpet av den 52 uker lange placebokontrollerte dobbeltblinde behandlingsfasen opplevde 14,4 % av pasientene som ble behandlet med duloksetin og 33,1 % av pasientene som ble behandlet med placebo en tilbakekomst av sine depressive symptomer ($p < 0,001$).

Effekten av duloksetin 60 mg en gang daglig hos eldre pasienter med depressiv episode (≥ 65 år) ble spesielt undersøkt i en studie som viste en statistisk signifikant forskjell i reduksjon i HAM-D17 score for duloksetinbehandlede pasienter sammenlignet med placebo. Eldre pasienter tolererte duloksetin 60 mg en gang daglig like godt som det som ble observert hos yngre. Data fra eldre pasienter som er gitt maksimal dose (120 mg daglig) er likevel begrensede, og det skal derfor utvises forsiktighet ved behandling hos denne aldersgruppen.

Generalisert angstlidelse

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

Duloksetin var statistisk signifikant overlegen i forhold til placebo målt ved forbedring i Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) totalskår og ved Sheehan Disability Scale (SDS) global funksjonell svekkelse skår. Respons- og remisjonshastigheten var også høyere med duloksetin sammenlignet med placebo. Ved betingelsene av forbedring av HAM-A totalskår viste duloksetin sammenlignbare effektresultater med venlafaksin.

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

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

Smarter ved perifer diabetisk nevropati

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

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

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

Pediatrik populasjon

Duloksetin er ikke undersøkt hos pasienter under 7 år.

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

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført hos 272 pasienter med generalisert angstlidelse, i alderen 7-17 år. Studien inkluderte en 10-ukers placebokontrollert akutfase etterfulgt av en forlenget behandlingsperiode på 18 uker. En fleksibel dosering ble brukt i denne studien, for å muliggjøre langsom doseøkning fra 30 mg daglig (QD) til høyere doser (maks 120 mg daglig). Behandling med duloksetin viste en statistisk signifikant større forbedring i GAD-symptomer, målt ved PARS alvorlighetsgrad score for GAD (gjennomsnittlig forskjell mellom duloksetin og placebo var 2,7 poeng [95 % CI 1.3-4.0]), etter 10 ukers behandling. Opprettholdelse av effekten er ikke vurdert. Det var ikke statistisk signifikant forskjell for 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 selvmordsatferd under behandling med duloksetin i forlengelsesfasen. En konklusjon på samlet nytte/risiko i denne aldersgruppen er ikke etablert (se også pkt. 4.2 og 4.8).

En studie er utført hos pediatriske pasienter med juvenil primær fibromyalgi syndrom (JPFS). Det var ikke forskjell mellom den duloksetinbehandlede gruppen og placebogruppen for primært effektmål. Det er derfor ikke vist effekt i denne pediatriske pasientpopulasjonen. Den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, parallellgruppe studien av duloksetin ble gjennomført hos 184 ungdommer i alderen 13 til 18 år (gjennomsnittlig alder 15,53 år) med JPFS. Studien omfattet en 13-ukers 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 referanselegemiddelet inneholdende duloksetin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for depressive lidelser, smerter ved perifer diabetisk nevropati og generalisert angstlidelse. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Duloksetin administreres som en enkelt enantiomer. Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad av oksiderende enzymer (CYP1A2 og det polyforme CYP2D6), etterfulgt av konjugasjon. Duloksetins

farmakokinetikk viser stor variasjon mellom pasienter (generelt 50–60 %), delvis på grunn av kjønn, alder, røyker/ikke-røyker og CYP2D6-metaboliseringssevne.

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Halveringstiden for duloksetin varierer fra 8-17 timer (gjennomsnitt 12 timer). Etter intravenøs dosering varierer duloksetins plasmaclearance fra 22 liter/time til 46 liter/time (gjennomsnitt 36 liter/time). Etter oral dosering varierer tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin fra 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 å anbefale en lavere dosering til kvinnelige pasienter.

Alder

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Ammende mødre

Fordelingen av duloksetin ble studert hos 6 diegivende kvinner som var minst 12 uker postpartum. Duloksetin kan spores i brystmelk, og steady-state konsentrasjoner i brystmelk er omtrent en fjerdedel

av plasmakonsentrasjonen. Duloksetin-mengden i brystmelk er omtrent 7 µg/dag ved en dosering på 40 mg to ganger daglig. Ammingen påvirker ikke farmakokinetikken til duloksetin.

Pediatrik populasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Sukrose
Maisstivelse
Hypromellose
Talkum
Hypromelloseacetatsuccinat
Trietylsitrat

Kapselskall

Duloxetine Zentiva 30 mg harde enterokapsler

Kapsel, topp

- Indigotin (E132)
- Titandioksid (E171)
- Gelatin

Kapsel, bunn

- Titandioksid (E171)
- Gelatin

Duloxetine Zentiva 60 mg harde enterokapsler

Kapsel, topp

- Indigotin (E132)
- Titanium dioxide (E171)
- Gelatin

Kapsel, bunn

- Gult jernoksid (E172)
- Titandioksid (E171)
- Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig PVC (polyvinylklorid)/PCTFE (polyklortrifluoretylen)/Alu-blistere eller gjennomsiktig PVC/PVDC (polyvinyliden-klorid)/Alu-blistere, kartong.

Pakningsstørrelser:

Duloxetine Zentiva 30 mg harde enterokapsler

7, 28, 56, 84 og 98 kapsler

Duloxetine Zentiva 60 mg harde enterokapsler

14, 28, 56, 84 og 98 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Duloxetine Zentiva 30 mg harde 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 harde 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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. august 2015

Dato for siste fornyelse: 13. august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 30 mg harde enterokapsler
duloksetin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder duloksetinhydroklorid tilsvarende 30 mg duloksetin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde enterokapsler

7 harde enterokapsler
28 harde enterokapsler
56 harde enterokapsler
84 harde enterokapsler
98 harde enterokapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Duloxetine Zentiva 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 30 mg harde enterokapsler
duloksetin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva-logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 60 mg harde enterokapsler
duloksetin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder duloksetinhydroklorid tilsvarende 60 mg duloksetin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde enterokapsler

14 harde enterokapsler
28 harde enterokapsler
56 harde enterokapsler
84 harde enterokapsler
98 harde enterokapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Duloxetine Zentiva 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duloxetine Zentiva 60 mg harde enterokapsler
duloksetin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva-logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Duloxetine Zentiva 30 mg harde enterokapsler

Duloxetine Zentiva 60 mg harde enterokapsler

duloksetin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Duloxetine Zentiva er, og hva det brukes mot.
2. Hva du må vite før du bruker Duloxetine Zentiva.
3. Hvordan du bruker Duloxetine Zentiva.
4. Mulige bivirkninger.
5. Hvordan du oppbevarer Duloxetine Zentiva.
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva Duloxetine Zentiva er, og hva det brukes mot

Duloxetine Zentiva inneholder virkestoffet duloksetin. Duloxetine Zentiva øker nivået av serotonin og noradrenalin i sentralnervesystemet.

Duloxetine Zentiva brukes hos voksne for å behandle:

- depresjon;
- generalisert angstlidelse (kronisk følelse av angst eller nervøsitet);
- diabetisk nevropatisk smerte (ofte beskrevet som brennende, stikkende, sviende eller verkende, eller som et elektrisk sjokk. Det kan forekomme følelsestap i det aktuelle området, eller en følelse av berøring, varme, kulde eller trykk som kan gi smerte).

Hos de fleste personer med depresjon eller angst begynner Duloxetine Zentiva å virke innen to uker fra behandlingsstart, men det kan ta 2-4 uker før du føler deg bedre. Fortell legen din dersom du ikke begynner å føle deg bedre etter at denne tiden har gått. For å forhindre tilbakefall av depresjonen eller angst kan legen fortsette å gi deg Duloxetine Zentiva, selv om du føler deg bedre.

Hos personer med diabetisk nevropatisk smerte kan det ta noen uker før man føler seg bedre. Snakk med legen din dersom du ikke føler deg bedre etter 2 måneder.

2. Hva du må vite før du bruker Duloxetine Zentiva

Bruk IKKE Duloxetine Zentiva dersom du:

- er allergisk overfor duloksetin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet. (listet opp i avsnitt 6);
- har leversykdom;
- har alvorlig nyresykdom;
- tar, eller innenfor de siste 14 dager har vært behandlet med et annet legemiddel kjent som monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer) (se "Andre legemidler og Duloxetine Zentiva");
- tar fluvoksamin som vanligvis brukes for å behandle depresjon, ciprofloksacin eller enoxacine, som blir brukt for å behandle noen typer infeksjoner;

- tar andre legemidler som inneholder duloksetin (se ”Andre legemidler og Duloxetine Zentiva”).

Snakk med legen din dersom du har høyt blodtrykk eller hjertesykdom. Legen din vil avgjøre om du skal ta Duloxetine Zentiva.

Advarsler og forsiktighetsregler

Nedenfor ser du en del årsaker til at Duloxetine Zentiva muligens ikke passer for deg. Ta kontakt med legen din før du tar Duloxetine Zentiva dersom du:

- tar andre legemidler mot depresjon (se ”Andre legemidler og Duloxetine Zentiva”);
- tar Johannesurt, et naturlegemiddel (*Hypericum perforatum*);
- har nyresykdom;
- har hatt kramper tidligere;
- har hatt mani;
- lider av bipolar sykdom;
- har problemer med øynene, for eksempel visse typer glaukom (”grønn stær” – økt trykk inne i øyet);
- tidligere har hatt blødningstendenser (tendens til å få blåmerker) spesielt dersom du er gravid (se ”Graviditet og amming”);
- er i faresonen for lave natriumnivåer (for eksempel hvis du bruker diuretika (vanndrivende), spesielt hvis du er eldre);
- samtidig blir behandlet med legemidler som kan føre til leverskade;
- bruker opioider som buprenorfinholdige legemidler, tramadol og petidin. Bruken av disse legemidlene sammen med Duloxetine Zentiva kan føre til serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se “Andre legemidler og Duloxetine Zentiva”);
- bruker andre legemidler som inneholder duloksetin (se ” Andre legemidler og Duloxetine Zentiva”).

Duloxetine Zentiva kan forårsake en følelse av rastløshet eller føle manglende evne til å sitte eller stå stille. Informer legen din dersom dette skjer med deg.

Legemidler som Duloxetine Zentiva (såkalte SSRIer/SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se avsnitt 4). I noen tilfeller har disse symptomene fortsatt etter at behandlingen er avsluttet.

Selv mordstanker og forverring av din depresjon eller angst

Hvis man er deprimert og/eller har angst kan man enkelte ganger ha tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Disse tankene kan være økt i begynnelsen av behandling med legemidler mot depresjon, fordi det tar tid før denne typen legemidler begynner å virke, vanligvis omtrent 2 uker, men noen ganger lenger.

Det er mer sannsynlig at du kan tenke slik dersom du:

- tidligere har hatt tanker om selvmord eller å skade deg selv
- er en ung voksen. Informasjon fra kliniske utprøvinger har vist en økt risiko for selvmordsoppførsel hos unge voksne under 25 år med psykiske lidelser som ble behandlet med et legemiddel mot depresjon

Kontakt legen din eller reis til sykehuset umiddelbart dersom du på noe tidspunkt har tanker om å skade deg selv eller å begå selvmord.

Det kan være nyttig å fortelle en slektning eller nær venn at du er deprimert eller har angst og be dem lese dette vedlegget. Du kan be dem om å fortelle deg om de synes din depresjon eller angst er blitt verre, eller om de er bekymret over forandringer i din oppførsel.

Barn og ungdom under 18 år

Duloxetine Zentiva bør normalt ikke brukes av barn og ungdom under 18 år. Du bør også vite at pasienter under 18 år har en økt risiko for bivirkninger som selvmordsforsøk, selvmordstanker og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) når de tar denne type medisiner. Legen

kan likevel forskrive Duloxetine Zentiva til pasienter under 18 år dersom han/hun bestemmer at dette er til deres eget beste. Dersom legen har forskrevet Duloxetine Zentiva til en pasient under 18 år og du ønsker å diskutere dette, ta kontakt med legen. Du bør informere legen dersom noen av symptomene ovenfor utvikler eller forverrer seg dersom en pasient under 18 år tar Duloxetine Zentiva. Det er ennå ikke tilgjengelig langtids sikkerhetsdata for duloksetin vedrørende vekst, modning samt kognitiv- og atferdsmessig utvikling hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Duloxetine Zentiva

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Virkestoffet i Duloxetine Zentiva, duloksetin, brukes i andre legemidler for andre sykdommer: diabetisk nevropatisk smerte, depresjon, angst og urininkontinens.

Det bør unngås å bruke mer enn ett slikt legemiddel om gangen. Rådfør deg med legen din om du allerede tar andre legemidler som inneholder duloksetin.

Legen din bør avgjøre om du kan ta Duloxetine Zentiva sammen med andre legemidler. **Du skal ikke starte eller avbryte en behandling, inkludert reseptfrie legemidler og naturlegemidler, før du har snakket med legen.**

Du bør også fortelle legen din dersom du bruker noe av det følgende:

- **Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere):** Du bør ikke ta Duloxetine Zentiva hvis du tar, eller nylig innenfor de siste 14 dagene har tatt et annet legemiddel mot depresjon kalt en monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer). Eksempler på MAO-hemmere er moklobemid (et antidepressivt legemiddel) og linezolid (et antibiotikum). Dersom du tar en MAO-hemmer sammen med en rekke forskjellige reseptpliktige legemidler, inkludert Duloxetine Zentiva, kan dette medføre alvorlige eller også livstruende bivirkninger. Du skal vente minst 14 dager etter at du har stoppet å bruke en MAO-hemmer før du starter med Duloxetine Zentiva. Du skal likedan vente minst 5 dager etter at du stoppet å bruke Duloxetine Zentiva før du begynner å ta en MAO-hemmer.
- **Legemidler som kan forårsake søvnløshet:** Dette inkluderer legemidler forskrevet av legen, som for eksempel benzodiazepiner, sterke smertestillende, antipsykotika, fenobarbital og antihistaminer.
- **Legemidler som øker nivået av serotonin:** triptaner, tryptofan, SSRI-legemidler (som paroksetin og fluoksetin), SNRI-legemidler (som venlafaksin), trisykliske antidepressiva (som klomipramin, amitryptilin), Johannesurt, MAO-hemmere (som moklobemid og linezolid) og opioider som buprenorfinholdige legemidler, tramadol og petidin. Disse typer legemidler vil øke risikoen for bivirkninger, som for eksempel serotonergt syndrom (se "Advarsler og forsiktighetsregler"). Kontakt legen din dersom du opplever uventede symptomer hvis du tar noen av disse legemidlene sammen med Duloxetine Zentiva.
- **Orale antikoagulantia eller plateaggregasjonshemmere:** Tabletter som virker blodfortynnende eller ved å forhindre blodet fra å koagulere. Disse legemidlene kan øke risikoen for blødning.

Inntak av Duloxetine Zentiva sammen med mat, drikke og alkohol

Duloxetine Zentiva kan tas med eller uten mat. Du skal være forsiktig når du drikker alkohol samtidig som du tar Duloxetine Zentiva.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Du bør kun bruke Duloxetine Zentiva etter å ha diskutert mulige fordeler og potensiell risiko for det ufødte barnet med legen din.

- Forsikre deg om at jordmoren og/eller legen din vet at du bruker Duloxetine Zentiva. Lignende legemidler (SSRIer) kan, når de er tatt under graviditet, øke sjansen for en alvorlig tilstand hos babyer som kalles persistent pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN), som gjør at babyen puster raskere og ser blålig ut. Disse symptomene kommer som regel i løpet av de første 24 timene etter at babyen er født. Ta øyeblikkelig kontakt med jordmoren og/eller legen din hvis dette skjer med din baby.
- Hvis du tar Duloxetine Zentiva på slutten av svangerskapet, kan babyen din ha noen symptomer når den blir født. Disse starter vanligvis ved fødselen eller i løpet av noen få dager etter at babyen din er født. Disse symptomene inkluderer slappe muskler, skjelvninger, sitringer, spiser ikke ordentlig, vanskeligheter med å puste og kramper. Hvis babyen din har et av disse symptomene når den blir født, eller hvis du er bekymret for ditt barns helse, bør du ta kontakt med lege eller jordmor som vil kunne gi deg råd.
- Dersom du tar Duloxetine Zentiva nær slutten av svangerskapet, er det en økt risiko for uvanlig kraftig vaginalblødning kort tid etter fødselen, spesielt hvis du har en historie med blødningsforstyrrelser. Legen din eller jordmor bør være klar over at du tar duloksetin slik at de kan gi deg råd.
- Tilgjengelige data fra bruk av duloksetin i løpet av de tre første månedene av svangerskapet viser ikke økt risiko for misdannelser hos barnet generelt. Hvis duloksetin tas i løpet av andre halvdel av svangerskapet, kan det være en økt risiko for at barnet blir født tidlig (6 ekstra premature barn per 100 kvinner som tar duloksetin i andre halvdel av svangerskapet), hovedsaklig mellom 35. og 36. svangerskapsuke.
- Fortell legen din dersom du ammer. Det er ikke anbefalt å ta Duloxetine Zentiva mens du ammer. Rådfør deg med lege eller apotek.

Kjøring og bruk av maskiner

Duloxetine Zentiva kan gjøre at du føler deg trøtt eller svimmel. Kjør ikke bil eller bruk ikke verktøy eller maskiner før du vet hvordan Duloxetine Zentiva påvirker deg.

Duloxetine Zentiva inneholder sukrose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Duloxetine Zentiva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Duloxetine Zentiva er til oral bruk. Du bør svelge kapselen hel sammen med vann.

Ved depresjon og diabetisk nevropatisk smerte:

Anbefalt dose Duloxetine Zentiva er 60 mg én gang daglig. Legen vil forskrive den dosen som er riktig for deg.

Ved generalisert angstlidelse:

Vanlig startdose Duloxetine Zentiva er 30 mg én gang daglig, deretter vil de fleste pasienter få 60 mg én gang daglig, men legen vil forskrive den dosen som er riktig for deg. Dosen kan justeres opp til 120 mg daglig basert på responsen din til Duloxetine Zentiva.

Det kan være lettere å huske å ta Duloxetine Zentiva dersom du tar legemidlet til samme tid hver dag.

Snakk med legen om hvor lenge du skal fortsette å ta Duloxetine Zentiva. Du må ikke avslutte behandlingen med Duloxetine Zentiva eller endre dosen uten å snakke med legen din. Riktig

behandling av sykdommen din er nødvendig for å hjelpe deg å bli bedre. Dersom sykdommen ikke behandles kan det hende den ikke går over eller blir mer alvorlig og vanskeligere å behandle.

Dersom du tar for mye av Duloxetine Zentiva

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart dersom du har tatt mer Duloxetine Zentiva enn legen har bestemt. Symptomer på overdose inkluderer søvnighet, koma, serotonergt syndrom (en sjelden reaksjon som kan føre til en følelse av sterk lykke, tretthet, klossethet, rastløshet, følelse av å være beruset, feber, svette eller stive muskler), kramper, oppkast og hurtig puls.

Dersom du har glemt å ta Duloxetine Zentiva

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så snart du husker det. Dersom dette er tidspunktet for neste dose skal du ikke ta den glemte dosen, men ta en enkeltdose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Du skal ikke ta mer Duloxetine Zentiva pr. dag enn det legen har bestemt.

Dersom du avbryter behandling med Duloxetine Zentiva

Selv om du føler deg bedre må du IKKE stoppe behandlingen uten å snakke med legen. Dersom legen din mener at du ikke lenger trenger Duloxetine Zentiva vil legen be deg om å redusere dosen over minst 2 uker før behandlingen opphører.

Enkelte pasienter som har stoppet behandlingen brått, har hatt symptomer som:

- svimmelhet, prikkende følelse som av nåler eller elektrisk sjokklignende følelse (særlig i hodet), søvnforstyrrelser (livaktige drømmer, mareritt, søvnproblemer), utmattethet, søvnighet, følelse av uro eller oppspilthet, engstelse, uvelhet (kvalme) eller oppkast, skjelving (risting), hodepine, muskelsmerter, følelse av å være irritert, diaré, overdreven svetting eller svimmelhet.

Disse symptomene er normalt ikke alvorlige og forsvinner innen noen få dager, men dersom du erfarer plagsomme symptomer bør du kontakte legen for råd.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene er normalt milde til moderate og forsvinner ofte etter få uker.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

- hodepine, søvnighet;
- uvelhet (kvalme), tørr munn.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- manglende matlyst;
- søvnproblemer, følelse av uro, mindre sexlyst, angst, vanskelig å få eller uteblivende orgasme, uvanlige drømmer;
- svimmelhet, føle seg treg, skjelving, nummenhet, inkludert nummenhet eller prikking i huden
- uklart syn;
- øresus (høre lyd i øret når det ikke er noen ekstern lyd);
- følelse av hjertebank i brystkassen;
- økt blodtrykk, hetetokter;
- økt gjesping;
- forstoppelse, diaré, magesmerter, føle seg uvel (oppkast), halsbrann eller fordøyelsesvansker, tarmgass;
- økt svette, (kløende) utslett;
- muskelsmerter, muskelkramper;
- vannlatingsbesvær (smertefull), hyppig vannlating;
- ereksjonsproblemer, ejakulasjonsforandringer;

- fall (for det meste hos eldre), utmattethet;
- vekttap.

Barn og ungdom under 18 år med depresjon som ble behandlet med dette legemidlet, hadde noe vekttap ved start av behandlingen. Etter 6 måneders behandling var vekten økt tilsvarende andre barn og unge på samme alder og av samme kjønn.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- halsbetennelse som fører til hes stemme;
- selvmordstanker, søvnvansker, tanngnissing eller bite tennene sammen, følelse av desorientering, mangel på motivasjon;
- plutselige ufrivillige bevegelser og muskelrykninger;
- følelse av rastløshet, eller føle manglende evne til å sitte eller stå stille, nervøsitet, konsentrasjonsforstyrrelser, endret smakssans, vanskelig å kontrollere bevegelse f.eks. mangelfull koordinasjon eller ufrivillige muskeltrekninger, urolige ben ("restless legs"-syndrom), dårlig søvnkvalitet;
- store pupiller (det svarte midt i øyet), synsproblemer;
- føle seg svimmel (vertigo), smerter i øret;
- rask eller uregelmessig hjerterytme;
- besvimelse, svimmelhet eller føle seg svimmel når man reiser seg opp for fort, kuldefølelse i fingre og/eller tær;
- tetthet i halsen, neseblødninger;
- blodig oppkast eller svart, tjæreaktig avføring (faeces), magekatarr, raping, vanskelighet med å svelge;
- leverbetennelse som kan medføre magesmerter, gulfarge på huden eller det hvite i øyet;
- nattsvette, elveblest, kaldsvette, lysømfintlighet, økt tendens til blåmerker;
- stramme muskler, muskelkramper;
- vanskelighet med eller manglende evne til å urinere, trang til å urinere om natten, trang til å urinere mer enn vanlig, redusert vannlating;
- unormal menstruasjon, unormale menstruasjonsperioder, inkludert rikelige, smertefulle, uregelmessige eller langvarige blødninger, uvanlig lette eller uteblitte blødninger, smerte i testikler eller pung;
- smerter i brystet, kuldefølelse, tørste, skjelving, varmfølelse, uvanlig gange;
- Duloxetine Zentiva kan føre til bivirkninger som du ikke er klar over, som f.eks. økning i leverenzymen eller økning i kaliumnivået i blodet, kreatin fosfokinasenivået i blodet, blodsukknivået eller kolesterolnivået i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- alvorlig som forårsaker pustevansker eller svimmelhet med opphovnet tunge eller lepper, allergiske reaksjoner;
- nedsatt skjoldbruskkjertelaktivitet som kan gi trøtthet og vektøkning;
- dehydrering, lavt natriumnivå i blodet (vanligst hos eldre mennesker; symptomene kan være å føle seg svimmel, slapp, forvirret, trøtt eller veldig søvning eller kaste opp eller være kvalm, mer alvorlige symptomer er at man besvimer, faller eller får anfall), tilstand med utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH);
- selvmordsoppførsel, mani (hyperaktivitet, tankestorm og nedsatt søvnbehov), hallusinasjoner, føle aggresjon og sinne;
- "serotonergt syndrom" (en sjelden reaksjon som kan medføre en følelse av stor lykke, tretthet, klossethet, rastløshet, følelse av å være beruset, feber, svette eller stive muskler);
- økt trykk i øyet (glaukom);
- hosting, hvesing og kortpustethet som kan være ledsaget av feber;
- betennelse i munnen, lyst rødt blod i avføringen, dårlig ånde, betennelse i tykktarmen (med diaré);
- leversvikt, gulfarge på huden eller det hvite i øyet (gulsott);

- Stevens-Johnsons syndrom (alvorlig sykdom med blemmer i huden, munnen, øynene og genitaliene), alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i hud eller hals (angioødem);
- sammentrekning av kjevemusklene;
- unormal lukt av urinen;
- menopausale symptomer, unormal produksjon av melk i brystene hos menn og kvinner;
- uvanlig kraftig vaginalblødning kort tid etter fødselen (postpartumblødning)

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10.000 personer)

- betennelse i blodårene i huden (kutan vaskulitt).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Duloxetine Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken/blisteret etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Duloxetine Zentiva

Virkestoff er duloksetin. Hver kapsel inneholder duloksetinhydroklorid tilsvarende 30 eller 60 mg duloksetin.

Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnehold: Sukrose, maisstivelse, hypromellose, talkum, hypromelloseacetatsuccinat, trietylsitrat.

Kapselskall:

Duloxetine Zentiva 30 mg:

Kapsel, topp: Indigotin (E132), titandioksid (E171), gelatin

Kapsel, bunn: Titandioksid (E171), gelatin

Duloxetine Zentiva 60 mg:

Kapsel, topp: Indigotin (E132), titandioksid (E171), gelatin

Kapsel, bunn: Gult jernoksid (E172), titandioksid (E171), gelatin

Hvordan Duloxetine Zentiva ser ut og innholdet i pakningen

Duloxetine Zentiva er harde enterokapsler. Hver kapsel Duloxetine Zentiva inneholder små kuler med duloksetinhydroklorid dekket av et lag som beskytter dem mot magesyre.

Duloxetine Zentiva er tilgjengelig i to styrker: 30 mg og 60 mg.

Kapsler 30 mg: Ca. 15,9 mm lange harde gelatinkapsler med hvit ugjennomsiktig bunn og lys blå ugjennomsiktig topp, inneholdende off-white til lys gulbrune kulerunde granulatkorner.

Kapsler 60 mg: Ca. 19,4 mm lange harde gelatinkapsler med elfenbenshvit ugjennomsiktig bunn og lys blå ugjennomsiktig topp, inneholdende off-white til lys gulbrune kulerunde granulatkorner.

Duloxetine Zentiva 30 mg er tilgjengelig i pakninger à 7, 28, 56, 84 og 98 kapsler.
Duloxetine Zentiva 60 mg er tilgjengelig i pakninger à 14, 28, 56, 84 og 98 kapsler
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

Tilvirker:

S.C. Zentiva S.A
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bucuresti
Romania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.