

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Duloxetin STADA 20 mg enterokapslar, hårda  
Duloxetin STADA 40 mg enterokapslar, hårda

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 20 mg duloxetin (som hydroklorid).

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje enterokapsel innehåller 44 mg sackaros.

Varje kapsel innehåller 40 mg duloxetin (som hydroklorid).

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje enterokapsel innehåller 88 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård.

Duloxetin Stada 20 mg kapslar har blå kropp och blå lock, fyllda med benvita enteropelletts med en längd på  $14,3 \pm 1$  mm och en bredd på  $5,32 \pm 1$  mm.

Duloxetin Stada 40 mg kapslar har orange kropp och blå lock, fyllda med benvita enteropelletts med en längd på  $18 \pm 1$  mm och en bredd på  $6,35 \pm 1$  mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Duloxetin Stada är indicerat för behandling av kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens.

Duloxetin Stada är indicerat för vuxna.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Rekommenderad dos av duloxetin är 40 mg två gånger dagligen oberoende av måltider. Efter 2-4 veckors behandling bör ett återbesök planeras, för att utvärdera nyttan och toleransen av behandlingen. För vissa patienter kan det vara bättre att starta med dosen 20 mg två gånger dagligen i två veckor och därefter öka dosen till den rekommenderade 40 mg två gånger dagligen. Upptrappning av dosen kan reducera, men inte helt eliminera, risken för illamående och yrsel.

Även en 20 mg kapsel finns tillgänglig. Emellertid finns endast begränsade effektdata med 20 mg duloxetin två gånger dagligen.

Effekten hos duloxetin har inte utvärderats längre än 3 månader i placebokontrollerade studier. Nyttan av behandlingen bör därför omprövas med regelbundna intervall.

Att kombinera duloxetin med ett bäckenbottenträningsprogram kan vara mer effektivt än enbart endera behandlingen. Samtidig bäckenbottenträning bör övervägas.

#### *Utsättning av behandling*

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

### **Särskilda populationer**

#### *Äldre*

Försiktighet bör iaktas vid behandling av äldre patienter.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Duloxetin får inte användas till kvinnor med leversjukdom med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/minut). Duloxetin får inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min; se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrisk population*

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

#### Administreringssätt

För oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Leversjukdom med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Duloxetin skall inte användas tillsammans med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare - MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).

Duloxetin skall inte användas tillsammans med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin eftersom kombinationen resulterar i förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin (se avsnitt 4.5).

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

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

### *Mani och kramper*

Duloxetin bör användas med försiktighet till patienter med tidigare mani eller diagnos på bipolär sjukdom och/eller kramper.

### *Serotonergt syndrom/Malignt neuroleptikasyndrom*

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

Symtom på serotonergt syndrom kan omfatta förändringar i psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Serotonergt syndrom i sin allvarligaste form kan likna NMS som inkluderar hypertermi, muskelstelhet, förhöjda serumkreatinkinasnivåer, autonom instabilitet med möjlig snabb fluktuation av vitala tecken och psykiatrisk statusförändring.

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

### *Johannesört*

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

### *Mydriasis*

Mydriasis har rapporterats i samband med duloxetinbehandling, och försiktighet bör därför iaktas när duloxetin förskrivs till patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller patienter med risk för akut glaukom med trång kammarvinkel.

### *Blodtryck och hjärtfrekvens*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin förekommer hos patienter i hemodialys med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut). För patienter med gravt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3. För information om patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2.

### *Blödningar*

Blödningar, t.ex. ekkymos, purpura och gastrointestinal blödning, har rapporterats vid behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) och serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), inkluderande duloxetin. Duloxetin kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6) Försiktighet bör iaktas hos patienter som får

antikoagulantia och/eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen, t.ex. NSAID eller acetylsalicylsyra (ASA)), och hos patienter med känd blödningsbenägenhet.

#### *Utsättning av behandling*

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar förekom biverkningar vid abrupt avbrytande av behandling hos ungefär 44 % av patienterna som behandlades med duloxetin jämfört med 24 % av dem som erhöll placebo.

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

#### *Hyponatremi*

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

#### *Depression, självmordsfantasier och tankar, självdestruktivt beteende*

Duloxetin är inte indicerat för behandling av depression, men dess aktiva beståndsdel (duloxetin) föreligger även som ett antidepressivt läkemedel. Vid depressionstillstånd föreligger en ökad risk för självmordstankar, självdestruktivt beteende och självmord (självmordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission uppnått. Eftersom det kan ta flera veckor innan förbättring uppnås bör patienterna följas upp noggrant fram till dess förbättring sker. Klinisk erfarenhet är att självmordsrisken kan vara förhöjd i det tidiga skedet av förbättringen. Patienter som tidigare visat suicidalitet eller de som visar påtagliga självmordstankar före behandling har högre risk för självmordstankar eller självmordsbeteende och bör noggrant övervakas under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier med antidepressiva läkemedel för psykiatriska sjukdomar visade att en ökad risk för självmordsbeteende förelåg med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter under 25 år.

Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under eller kort efter avslutad duloxetinbehandling (se avsnitt 4.8). Behandlande läkare bör uppmana patienterna att söka vårdkontakt vid markant tilltagande, påträngande självmordsfantasier, utpräglade ångestkänslor eller symtom på depression. Om patienten blir agiterad och får symtom på depression under pågående behandling med duloxetin bör specialist rådfrågas, eftersom depression är ett allvarligt medicinskt tillstånd. Om antidepressiv behandling startas rekommenderas gradvis utsättning av duloxetin (se avsnitt 4.2).

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

#### *Läkemedel som innehåller duloxetin*

Duloxetin finns i läkemedel med olika produktnamn och används på olika indikationer (för behandling av såväl smärtsam diabetesneuropati, egentlig depression, generaliserat ångestsyndrom som ansträngningsinkontinens). Användning av mer än ett av dessa läkemedel samtidigt skall undvikas.

#### *Hepatit/Förhöjda leverenzymvärden*

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

#### *Akatisi/psykomotorisk oro*

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

#### *Sexuell dysfunktion*

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

#### *Sackaros*

Duloxetin Stada hårda enterokapslar innehåller sackaros. Patienter med sällsynta, ärftliga problem som fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sackaros-isomaltas-insufficiens bör inte ta detta läkemedel.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

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

*Hämmare av CYP1A2:* Eftersom CYP1A2 är involverat i metabolismen av duloxetin, är det sannolikt att samtidig användning av duloxetin och potenta hämmare av CYP1A2 leder till högre koncentrationer av duloxetin. Fluvoxamin (100 mg en gång dagligen), en potent CYP1A2-hämmare, minskade oralt plasmaclearance av duloxetin med cirka 77 % och ökade AUC<sub>0-t</sub> 6-faldigt. duloxetin skall därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin (se avsnitt 4.3).

*CNS-läkemedel:* Försiktighet rekommenderas om duloxetin ges tillsammans med andra centralt verkande läkemedel eller substanser, inkluderande alkohol och sedativa läkemedel (bensodiazepiner, morfinliknande substanser, antipsykotika, fenobarbital, sederande antihistaminer).

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

## Effekter av duloxetin på andra läkemedel

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

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

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

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

## Effekter av andra läkemedel på duloxetin

*Antacida och H<sub>2</sub>-antagonister:* Samtidig administrering av duloxetin och antacida som innehåller aluminium och magnesium eller famotidin visade ingen signifikant effekt på hastighet eller grad av absorption av duloxetin efter administrering av en 40 mg oral dos.

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

Två stora observationsstudier tyder inte på någon allmän ökad risk för större medfödd missbildning (en studie från USA inkluderade 2 500 exponerade för duloxetin under första trimestern och en studie från EU inkluderade 1 500 exponerade för duloxetin under första trimestern). Analyser av specifika missbildningar såsom hjärtmissbildningar visar ofullständiga resultat.

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

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

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

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

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts. Det finns en risk att duloxetin kan vara sederande och ge yrsel. Patienterna bör informeras om att undvika att framföra fordon eller handha farliga maskiner ifall de upplever att läkemedlet är sederande eller ger yrsel.

### **4.8 Biverkningar**

#### *a. Summering av säkerhetsprofilen*

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter behandlade med duloxetin i kliniska studier på ansträngningsinkontinens och andra nedre urinvägsbesvär var illamående, muntorrhet, trötthet och förstoppning. Analys av data från fyra 12-veckors, placebokontrollerade, kliniska studier vilka omfattade 958 duloxetin behandlade och 955 placebobehandlade patienter med ansträngningsinkontinens, har visat att biverkningarna vanligtvis debuterade under den första behandlingsveckan. Emellertid var de flesta av de vanligast förekommande biverkningarna milda till måttliga och försvann inom 30 dagar efter debut (t.ex. illamående).

#### *b. Summering av biverkningar i tabellform*

Tabell 1 upptar spontant rapporterade biverkningar och biverkningar som observerats i placebokontrollerade studier.

#### *Tabell 1: Biverkningar*

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

--	--	--	--	--	--

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>					
		Laryngit			
<b>Immunsystemet</b>					
		Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion		
<b>Endokrina systemet</b>					
		Hypotyreos			
<b>Metabolism och nutrition</b>					
	Aptitnedsättning	Dehydrering	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter) Hyponatremi SIADH <sup>6</sup>		
<b>Psykiska störningar</b>					
	Sömlöshet Agitation Minskad libido Ångest Sömnstörningar	Bruxism Desorientering Apati Onormal orgasm Abnorma drömmar	Självordsbeteende <sup>5,6</sup> Självordstankar <sup>5,7</sup> Mani <sup>6</sup> Hallucinationer Aggression och vrede <sup>4,6</sup>		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>					
	Huvudvärk Yrsel Letargi Somnolens Tremor Parestesier	Nervositet Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dålig sömn	Serotonin Serotonergt syndrom <sup>6</sup> Krampanfall <sup>1,6</sup> Myoklonus Akatisi <sup>6</sup> Psykomotorisk oro <sup>6</sup> Extrapiramidala symtom <sup>6</sup> Dyskinesi Restless legs		
<b>Ögon</b>					
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn Torra ögon	Glaukom		
<b>Öron och balansorgan</b>					
	Vertigo	Tinnitus <sup>1</sup> Öronsmärta			
<b>Hjärtat</b>					
		Hjärtklappning Takykardi	Supraventrikulär arytmi, huvudsakligen förmaksflimmer <sup>6</sup>		Stressinducerad kardiomyopati (Takotsubo kardiomyopati)
<b>Blodkärl</b>					
	Hypertoni <sup>3,7</sup> Rodnad	Synkope <sup>2</sup> Blodtrycksökning <sup>3</sup>	Hypertonisk kris <sup>3</sup> Ortostatisk hypotoni <sup>2</sup> Extremitetskyla		

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>					
		Gäspningar	Svullnad i svalget Näsblödning Interstitiell lungsjukdom <sup>10</sup> Eosinofil pneumoni <sup>6</sup>		
<b>Magtarmkanalen</b>					
Illamående Muntorrhet Förstoppning	Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi	Gastrointestina l blödning <sup>7</sup> Gastroenterit Stomatit Rapningar Gastrit Dysfagi Flatulens Dålig andedräkt	Hamatochezi Mikroskopisk kolit <sup>9</sup>		
<b>Lever och gallvägar</b>					
		Hepatit <sup>3</sup> Förhöjda leverenzymvärden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt <sup>6</sup> Gulsot <sup>6</sup>		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>					
	Ökad svettning	Utslag Nattsvettning Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvettning Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnson Syndrom <sup>6</sup> Angioneurotiskt ödem <sup>6</sup> Fotosensitivitetsreaktioner	Cutaneous vasculitis	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>					
		Muskuloskeletal smärta Muskelspänning Muskelkramp Trismus	Muskelryckningar		
<b>Njurar och urinvägar</b>					
		Blåstömnings-svårigheter Dysuri Nykturi Pollakiuri	Urinretention <sup>6</sup> Polyuri Minskat urinflöde		

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Avvikande urinlukt			
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>					
		Gynekologisk blödning Menopausala symtom	Menstruationsstörningar Galaktorré Hyperprolaktinemi Postpartumblödning <sup>6</sup>		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>					
Trötthet	Asteni Frossa	Bröstmärta <sup>7</sup> Ökad fallrisk <sup>8</sup> Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Sjukdomskänsla Känna sig varm	Gånggrubbing		
<b>Undersökningar</b>					
		Viktninskning Viktökning Ökning av blodkolesterol Förhöjning av kreatinkinas i blodet	Förhöjning av kalium i blodet		

<sup>1</sup> Fall av krampanfall och tinnitus har även rapporterats efter att behandlingen avslutats.

<sup>2</sup> Fall av ortostatisk hypotoni och synkope har rapporterats, särskilt i början av behandlingen.

<sup>3</sup> Se avsnitt 4.4.

<sup>4</sup> Fall av aggression och vrede har rapporterats speciellt i början av behandlingen eller efter att behandlingen avslutats.

<sup>5</sup> Fall av självmordsfantasier och självmordsbeteende har rapporterats under duloxetinbehandling eller kort efter avslutat behandling (se avsnitt 4.4).

<sup>6</sup> Beräknad frekvens av biverkningar efter att läkemedlet börjat marknadsföras; ej observerade i placebo-kontrollerade kliniska prövningar.

<sup>7</sup> Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.

<sup>8</sup> Ökad fallrisk var vanligare hos äldre ( $\geq 65$  års ålder).

<sup>9</sup> Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar.

<sup>10</sup> Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar.

### c. Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Vanligtvis är dessa biverkningar med SSRI- och SNRI-läkemedel lätta till måttliga och övergående. Emellertid kan de hos vissa patienter vara allvarliga och/eller långvariga. När behandling med

duloxetin inte längre behövs rekommenderas därför en gradvis nedtrappning av dosen (se avsnitten 4.2 och 4.4).

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

Under den 12 veckor långa akuta fasen i tre kliniska studier på patienter med smärtsam diabetesneuropati sågs en liten men statistiskt signifikant ökning av blodglukos vid fasta hos patienter behandlade med duloxetin. HbA<sub>1c</sub> var stabilt hos både duloxetin- och placebobehandlade patienter. Under studiernas fortsättningsfas, som pågick i upp till 52 veckor, förekom en ökning av HbA<sub>1c</sub> hos både duloxetin- och rutinvårdsgruppen. Den genomsnittliga ökningen var dock 0,3 % högre i den duloxetinbehandlade gruppen. Det förekom också en liten ökning av blodglukos vid fasta och total kolesterol hos duloxetinbehandlade patienter, medan laboratorietest visade en liten sänkning i rutinvårdsgruppen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

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

Det finns ingen specifik antidot för duloxetin, men särskild behandling kan övervägas (t.ex. cyproheptadin och/eller temperaturkontroll) om serotonergt syndrom uppstår. Fri luftväg bör säkerställas. Samtidigt med lämplig symptomatisk och understödande behandling bör monitorering av hjärtfunktionen och vitala tecken ske. Ventrikelsköljning kan vara indicerat tidigt efter intag eller till symptomatiska patienter. Aktivt kol kan vara av värde för att reducera absorptionen. Duloxetin har en stor distributionsvolym, varför forcerad diures, hemoperfusion och utbytesperfusion sannolikt inte är av värde.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

Duloxetin är en kombinerad serotonin (5-HT)- och noradrenalinåterupptagshämmare. Substansen är en svag hämmare av dopaminåterupptag samt har en liten affinitet till histaminreceptorer, dopaminerga, kolinerga och adrenerga receptorer.

#### Farmakodynamisk effekt

I djurförsök leder förhöjda nivåer av 5-HT och noradrenalin i sakrala ryggmärgen till ökad tonus i urethra genom förhöjd pudendal nervstimulering av urinrörets tvärstrimmiga slutmuskel. Detta sker

endast under miktionscykelns fyllnadsfas. Hos kvinnor antas en liknande mekanism resultera i ökat slutningstryck i urethra under fyllnadsfasen vid fysisk ansträngning, vilket kan förklara duloxetins effekt vid behandling av kvinnor med ansträngningsinkontinens.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av 40 mg duloxetin två gånger dagligen vid behandling av ansträngningsinkontinens har fastställts i fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier, i vilka 1913 kvinnor med ansträngningsinkontinens (22-83 år) randomiserades; 958 av dessa patienter erhöll duloxetin och 955 placebo. De primära effektvariablerna var frekvens inkontinensepisoder (IEF) från dagboksdata och poäng i ett frågeformulär om livskvalitet specifikt framtaget för patienter med urininkontinens (IQOL).

*Frekvens av inkontinensepisoder:* I alla fyra studierna uppvisade den duloxetinbehandlade gruppen en 50 % eller större median minskning av antalet inkontinensepisoder (IEF) jämfört med 33 % minskning för den placebobehandlade gruppen. Skillnaden observerades vid varje besök, efter 4 veckors medicinering (duloxetin 54 % och placebo 22 %), 8 veckors medicinering (52 % och 29 %) och 12 veckors medicinering (52 % och 33 %).

I ytterligare en studie som var begränsad till patienter med svår ansträngningsinkontinens, fann man att samtliga patienter som svarade på duloxetin gjorde detta inom två veckor.

Effekten hos duloxetin har inte utvärderats längre än 3 månader i placebokontrollerade studier. Den kliniska fördelen med duloxetin jämfört med placebo har inte visats på kvinnor med lätt ansträngningsinkontinens, vilket i randomiserade studier definierats som kvinnor med färre än 14 inkontinensepisoder per vecka. Hos dessa kvinnor förmodas duloxetin inte ge några ytterligare fördelar jämfört med konservativ behandling.

*Livskvalitet:* Poängtalen som erhöles i ett frågeformulär om livskvalitet specifikt för inkontinens förbättrades signifikant i den duloxetinbehandlade gruppen jämfört med den placebobehandlade gruppen (9,2 respektive 5,9 i poängförbättring,  $p < 0,001$ ). På en global skattningsskala (PGI) uppgav signifikant fler kvinnor i duloxetingruppen att deras symtom på ansträngningsinkontinens förbättrades efter behandling, jämfört med kvinnor som använde placebo (64,6 % respektive 50,1 %,  $p < 0,001$ ).

*Duloxetin och tidigare inkontinenskirurgi:* Begränsade data tyder på att nyttan med duloxetin inte är sämre hos kvinnor med ansträngningsinkontinens som tidigare genomgått inkontinenskirurgi.

*Duloxetin och bäckenbottenträning:* Under en 12-veckors, blind, randomiserad, kontrollerad studie uppvisade duloxetin en större minskning av antalet inkontinensepisoder i jämförelse med antingen placebo eller enbart bäckenbottenträning. Kombinerad behandling (duloxetin + bäckenbottenträning) visade större förbättring avseende både användning av inkontinensskydd och sjukdomsspecifika livskvalitetsmått än enbart duloxetin eller enbart bäckenbottenträning.

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för referens läkemedlet som innehåller duloxetin för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av ansträngningsinkontinens. Se avsnitt 4.2 för information om pediatriisk användning.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Duloxetin ges som en enda enantiomer. Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning av oxiderande enzymer (CYP1A2 och det polymorfa CYP2D6) följt av konjugering. Duloxetins farmakokinetik uppvisar stor interindividuell variation (vanligtvis 50-60 %), delvis beroende på kön, ålder, rökning och förmåga att metabolisera läkemedel via CYP2D6.

#### Absorption

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

#### Distribution

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

#### Metabolism

Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning och metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Både CYP2D6 och CYP1A2 katalyserar bildningen av de två huvudmetaboliterna glukuronidkonjugat av 4-hydroxiduloxetin och sulfatkonjugat av 5-hydroxi-6- metoxiduloxetin. Baserat på *in vitro*-studier, anses de cirkulerande metaboliterna av duloxetin farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 har inte undersökts specifikt. Begränsade data tyder på att plasmanivåerna av duloxetin är högre hos dessa patienter.

#### Eliminering

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

#### Särskilda patientgrupper

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

**Ålder:** Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan yngre och äldre kvinnor ( $\geq 65$  år) (AUC ökar med ungefär 25 % och halveringstiden är ungefär 25 % längre hos äldre). Graden av dessa förändringar är dock inte tillräcklig för att motivera en dosjustering. Som en allmän rekommendation, bör försiktighet iaktas vid behandling av äldre (se avsnitten 4.2 och 4.4).

**Nedsatt njurfunktion:** Patienter i dialys med njursjukdom i slutstadiet uppvisade två gånger högre  $C_{\max}$ - och AUC-värde för duloxetin i jämförelse med friska försökspersoner. Farmakokinetiska data för duloxetin är begränsade hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

**Leverinsufficiens:** Måttlig leversjukdom (Child Pugh klass B) påverkade duloxetins farmakokinetik. Oralt plasmaclearance var 79 % lägre, terminal halveringstid 2,3 gånger längre och AUC 3,7 gånger större för duloxetin hos patienter med måttlig leversjukdom jämfört med friska försökspersoner. Duloxetins och dess metaboliters farmakokinetik har inte studerats på patienter med lätt eller svår leverinsufficiens.

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Duloxetin är inte genotoxiskt enligt allmänna standardtest och är inte karcinogent på rått. I en karcinogenicitetsstudie på rått sågs multinukleära celler i levern utan andra histopatologiska förändringar. Bakomliggande mekanism och klinisk relevans är okända.

Honmöss, som fått duloxetin i två år, uppvisade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom endast i den högsta dosgruppen (144 mg/kg/dag), som ansågs vara sekundära till den mikrosomala leverenzyminduktionen. Betydelsen för människa av dessa data på möss är okänd. Hos honråttor, som fått duloxetin före och under parning och under tidig graviditet, observerades minskad födokonsumtion och kroppsvikt hos modern, störd estruscykel, minskat antal födslar med levande avkomma, minskad överlevnad och en hämmad tillväxt hos avkomman vid en systemisk exponering som högst beräknats motsvara den kliniskt maximala exponeringen (AUC). I en embryotoxicitetsstudie på kanin observerades en högre frekvens kardiovaskulära och skeletala missbildningar vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala exponeringen (AUC). Inga missbildningar observerades i en annan studie med högre dos av ett annat duloxetinsalt. I en pre-/postnatal toxicitetsstudie på råttor inducerade duloxetin negativa effekter på beteendet hos avkomman vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC).

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Kapselinnehåll:**

Hypromellos  
Hypromellosacetatsuccinat  
Sackaros  
Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse)  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Hydroxipropylcellulosa

#### **Kapselhölje:**

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Indigokarmin (E132)  
Svart järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172) (*endast 40 mg kapsel*)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver ingen särskild temperatur förvaringsanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PCTFE/PVC/Al blister

20 mg: Förpackningar med 28, 56 och 98 kapslar.  
40 mg: Förpackningar med 28, 56, 98 och 140 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20 mg: 51711  
40 mg: 51712

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2015-09-10  
Datum för förnyat godkännande: 2020-07-13

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-10-18