

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Duloxetin Actavis 20 mg hårda enterokapslar

Duloxetin Actavis 40 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 20 mg duloxetin (som hydroklorid).

En kapsel innehåller 40 mg duloxetin (som hydroklorid).

20 mg: Hjälpämne med känd effekt

En kapsel innehåller 67,1 mg sackaros.

40 mg: Hjälpämne med känd effekt

En kapsel innehåller 134,2 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård.

En ogenomskinlig undre blå del märkt med 'DLX 20' och en ogenomskinlig övre blå del märkt med 'DLX 20', längd 15,9 mm.

En ogenomskinlig undre gul del märkt med 'DLX 40' och en ogenomskinlig övre gul del märkt med 'DLX 40', längd 19,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Duloxetin Actavis är indicerat för vuxna.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 40 mg två gånger dagligen. Upptrappningen av dosen kan reducera, men inte helt eliminera, risken för illamående och yrsel.

Duloxetin Actavis finns tillgänglig som 20 och 40 mg kapslar. Emellertid finns enbart begränsad effektdata med duloxetin 20 mg 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 Actavis med ett bäckenbottenträningsprogram kan vara mer effektivt än enbart endera behandlingen. Samtidig bäckenbottenträning bör övervägas.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Duloxetin Actavis 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 Actavis får inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut; se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

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

Äldre

Försiktighet bör iakttas vid behandling av äldre patienter.

Utsättning av behandling

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

Administreringssätt

För oral användning.

Kapslarna ska sväljas hela.

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

Duloxetin Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis -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 Actavis 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 (självmondsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission uppnåtts. 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 Actavis bör specialist rådfrågas, eftersom depression är ett allvarligt medicinskt tillstånd. Om antidepressiv behandling startas rekommenderas gradvis utsättning av Duloxetin Actavis (se avsnitt 4.2).

Barn och ungdomar under 18 år

Duloxetin Actavis 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 produktamn 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.

Hjälpämne

Sackaros

Duloxetin Actavis hårda enterokapslar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

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 Actavis, innan behandling med en MAO-hämmare startas (se avsnitt 4.3).

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

Hämmare av CYP1A2

Eftersom CYP1A2 är involverad i metabolismen av duloxetin är det sannolikt att samtidig användning av Duloxetin Actavis 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 AUC₀₋₆ 6-faldigt. Duloxetin Actavis skall därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin (se avsnitt 4.3).

CNS-läkemedel

Försiktighet rekommenderas om Duloxetin Actavis 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 serotonerga läkemedel.

Försiktighet tillråds om Duloxetin Actavis används i kombination med serotonerga läkemedel som SSRI-preparat, SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, MAO-hämmare såsom moklobemid eller linezolid, johannesört (*Hypericum perforatum*), eller triptaner, tramadol, buprenorfin, 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 trefaldigt. 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 Actavis 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 trombocytaggregationshämmande läkemedel

Försiktighet bör iaktas när duloxetin ges samtidigt med orala antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmande läkemedel pga. en potentiellt ökad risk för blödning som anses bero på en farmakodynamisk interaktion. Dessutom har en ökning av INR (International Normalized Ratio) rapporterats vid samtidig administrering till patienter som behandlas med warfarin. Som del i en klinisk, farmakologisk studie undersöktes samtidig administrering av duloxetin och warfarin till friska

försökspersoner under steady state förhållanden. I denna studie konstaterades dock inte någon kliniskt signifikant förändring från studiestart av INR, ej heller i farmakokinetiken av R- eller S-warfarin.

Effekter av andra läkemedel på duloxetin:

Antacida och H₂-antagonister

Samtidig administrering av duloxetin och antacida 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-inducere

Populationsfarmakokinetiska studier har visat att rökare har nästan 50 % lägre plasmakoncentration av duloxetin, jämfört med icke-rökare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

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 födsel 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 SSRI-behandling kan inte den potentiella risken uteslutas för duloxetin då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (hämning av serotoninåterupptaget).

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

Duloxetin Actavis 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 Actavis under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Det finns en risk att Duloxetin Actavis 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

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter behandlade med Duloxetin Actavis 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 duloxetinbehandlade 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).

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
Infektioner och infestationer					
		Laryngit			
Immunsystemet					
			Anafylaktisk reaktion Överkänslighetsreaktion		
Endokrina systemet					
			Hypotyreos		
Metabolism och nutrition					
	Minskad aptit	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter)	Uttorkning Hyponatremi SIADH ⁶		

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Psykiska störningar</i>					
	Insomni Agitation Nedsatt libido Ångest Onormal orgasm Onormala drömmar	Självmodsfantasier ^{5,7} Sömnstörningar Bruxism Desorientering Apati	Självmodsbeteende ^{5,7} Mani Hallucinationer Aggression och vrede ⁴		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>					
Huvudvärk Somnolens	Yrsel Letargi Tremor Parestesier	Myoklonus Akatisi ⁷ Nervositet Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dyskinesi Restless legs Dålig sömn	Serotonergt syndrom ⁶ Krampanfall ¹ Psykomotorisk oro ⁶ Extrapyramidal symptom ⁶		
<i>Ögon</i>					
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn	Glaukom		
<i>Öron och balansorgan</i>					
	Tinnitus ¹	Svindel Öronsmärta			
<i>Hjärtat</i>					
	Hjärtklappning	Takykardi Supraventrikulär arytm, huvudsakligen förmaksflimmer			Stressinducerad kardiomyopati (Takotsubo kardiomyopati)
<i>Blodkärl</i>					
	Blodtrycksökning ³ Blodvallningar	Svimning ² Hypertoni ^{3,7} Ortostatisk hypotension ² Extremitetskyla	Hypertonisk kris ^{3,6}		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>					
	Gäspningar	Svullnad i svalget Epistaxis	Interstitiell lungsjukdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶		
<i>Magtarmkanalen</i>					
Illamående Muntorrhet	Förstoppning Diarré Buksmärta Kräkningar	Gastrointestinal blödning ⁷ Gastroenterit Rapningar	Stomatit Hematochezi Dålig andedräkt		

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Dyspepsi Flatulens	Gastrit Dysfagi	Mikroskopisk kolit ⁹		
<i>Lever och gallvägar</i>					
		Hepatit ³ Förhöjda leverenzymvärden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt ⁶ Gulsot ⁶		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					
	Ökad svettning Utslag	Nattsvette Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvette Fotosensitivitetsreaktioner Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioneurotiskt ödem ⁶	Kutan vaskulit	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					
	Muskuloskeletal smärta Muskelkramp	Muskelspänning Muskelryckningar	Trismus		
<i>Njurar och urinvägar</i>					
	Dysuri Pollakiuri	Urinretention Blåstömningssvårigheter Nykturi Polyuri Minskat urinflöde	Avvikande urinlukt		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>					
	Erektildysfunktion Ejakulationsstörningar Fördröjd ejakulation	Gynekologisk blödning Menstruationsstörningar Sexuell funktionsstörning Testikelsmärta	Menopausala symtom Galaktorré Hyperprolaktinemi Postpartumblödning ⁶		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>					
	Ökad fallrisk ⁸ Trötthet	Smärtor i bröstkorgen ⁷ Känna sig avvikande			

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Känna sig kall Törst Frossa Sjukdomskänsla Känna sig varm Gångrubbing			
<i>Undersökningar</i>					
	Viktminskning	Viktökning Förhöjning av kreatinfosfokinas i blodet Ökat blodkalium	Ökning av blodkolesterol		

- 1 Fall av krampanfall och tinnitus har även rapporterats efter att behandlingen avslutats.
- 2 Fall av ortostatisk hypotoni och synkope har rapporterats, särskilt i början av behandlingen.
- 3 Se avsnitt 4.4.
- 4 Fall av aggression och vrede har rapporterats speciellt i början av behandlingen eller efter att behandlingen avslutats.
- 5 Fall av självmordsfantasier och självmordsbeteende har rapporterats under duloxetinbehandling eller kort efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).
- 6 Beräknad frekvens av biverkningar efter att läkemedlet börjat marknadsföras; ej observerade i placebo-kontrollerade kliniska prövningar.
- 7 Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.
- 8 Ökad fallrisk var vanligare hos äldre (≥ 65 års ålder).
- 9 Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar.
- 10 Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Utsättningssymtom 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, sömnighet, 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_{1c} var stabilt hos både duloxetin- och placebobehandlade patienter.

Under studiernas fortsättningsfas, som pågick i upp till 52 veckor, förekom en ökning av HbA_{1c} 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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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 symtomatisk och understödjande behandling bör monitorering av hjärtfunktionen och vitala tecken ske. Ventrikelsköljning kan vara indicerat tidigt efter intag eller till symtomatiska 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 uretra 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 uretra 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

Poängtalerna 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 duloxetingroupen 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.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehållande duloxetin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av ansträngningsinkontinens. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Duloxetin ges som en enda enantiomer. Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning av oxiderande enzymer (CYP1A2 och 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 %, $n=8$ personer). Föda fördröjer tiden till maximal koncentration från 6 till 10 timmar och minskar absorptionsgraden marginellt (cirka 11 %).

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.

Biotransformering

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.

Elimination

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 har identifierats mellan män och kvinnor (kvinnor har ungefär 50 % lägre skenbar plasmaclearance). Baserat på överlappet av intervall av plasmaclearance, könsbaserad farmakokinetiska skillnader motiverar ej rekommendation att sänka dosen för kvinnliga patienter.

Ålder

Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan yngre och äldre kvinnor (≥ 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.

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 µg/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 råttor. I en karcinogenicitetsstudie på råttor 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 honrättor, 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 rättor 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 rättor var liknande den hos vuxna rättor. Nivån där man inte såg någon negativ effekt bestämdes till 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse)
Hypromellosesfärlat (HP-55)
Hypromellos (E15 LV)
Trietylcitrat
Hydroxietylcellulosa
Talk

Kapselhölje

20 mg
Briljantblått FCF (E133)
Titandioxid (E171)
Hypromellos (E464)
Tryckbläck

40 mg

Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Tryckbläck

Tryckbläck innehåller

Schellack
Propylenglykol
Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med skruvlock med integrerad silikageltorkmedel:

- *Förpackningsstorlek:* 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 kapslar.

PVC/PVDC/PVC/AL blister:

- *Förpackningsstorlek:* 7, 10, 28, 30, 56 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf
Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 51704

40 mg: 51705

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-07-02/2019-12-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-12