

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

XERISTAR 30 mg enterokapslar, hårda

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 30 mg duloxetin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:

En kapsel kan innehålla upp till 56 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

En ogenomskinlig, vit del märkt med "30 mg" och en ogenomskinlig, blå del märkt med "9543".

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression.

Behandling av smärtsam diabetesneuropati.

Behandling av generaliserat ångestsyndrom.

XERISTAR är indicerat för vuxna.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Egentlig depression*

Startdos och rekommenderad underhållsdos är 60 mg en gång dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. Doser överstigande 60 mg en gång dagligen upp till en högsta dos på 120 mg per dag, har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Det finns dock inga kliniska data som tyder på att patienter som inte svarar på den initialt rekommenderade dosen har någon fördel av att dosen upptitreras.

Terapeutisk effekt observeras vanligen efter 2-4 veckors behandling.

Efter det att den antidepressiva effekten uppnåtts rekommenderas fortsatt behandling under flera månader för att undvika återfall. För patienter som har svarat på duloxetinbehandling och som tidigare haft flera återinsjuknanden i egentlig depression kan långtidsbehandling med doseringen 60-120 mg/dag övervägas.

##### *Generaliserat ångestsyndrom*

Rekommenderad startdos för patienter med generaliserat ångestsyndrom är 30 mg dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. För patienter som inte svarar tillfredsställande bör dosen ökas till 60 mg, som är den vanliga underhållsdosen för de flesta patienter.

För patienter som samtidigt har egentlig depression bör start- och underhållsdosen vara 60 mg dagligen (se också doseringsrekommendationerna ovan).

Doser på upp till 120 mg dagligen har visat sig effektiva och har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Hos patienter med otillräckligt svar på 60 mg, kan man behöva överväga att öka dosen upp till 90 mg eller 120 mg. Dosökningen bör baseras på det kliniska svaret och tolerabiliteten.

Efter det att effekt uppnåtts rekommenderas fortsatt behandling under flera månader för att undvika återfall.

#### *Smärtsam diabetesneuropati*

Startdos och rekommenderad underhållsdos är 60 mg dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. Doser överstigande 60 mg en gång dagligen upp till en högsta dos på 120 mg per dag, jämnt fördelad över dagen, har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Plasmakoncentrationen av duloxetin visar stor variabilitet mellan individer (se avsnitt 5.2). Patienter som inte svarar tillfredsställande på dosen 60 mg kan därför bli hjälpta av en högre dos.

Behandlingssvaret skall utvärderas efter 2 månaders behandling. För patienter med otillfredsställande initialt behandlingssvar är det inte troligt att ytterligare effekt ses efter denna tid.

Förnyad bedömning av den terapeutiska nyttan skall göras regelbundet (minst var tredje månad) (se avsnitt 5.1).

#### *Särskilda populationer*

##### *Äldre*

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter baserat enbart på ålder. Vid behandling av äldre skall dock, liksom för andra läkemedel, försiktighet iaktas. Detta gäller särskilt vid behandling med XERISTAR 120 mg per dag för egentlig depression eller generaliserat ångestsyndrom, där det finns begränsade data (se avsnitten 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

XERISTAR får inte användas till patienter med leversjukdom som medför försämrad leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering erfordras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion, (kreatininclearance 30 till 80 ml/min). XERISTAR får inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min; se avsnitt 4.3).

##### *Pediatrisk population*

Duloxetin ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år för behandling av egentlig depression av säkerhets- och effektmässiga skäl (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Säkerhet och effekt för duloxetin för behandling av generaliserat ångestsyndrom för barn i åldern 7-17 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

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

##### *Utsättning av behandling*

Abrupt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med XERISTAR 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.

Administreringssätt  
För oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig behandling med XERISTAR och icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom med försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

XERISTAR skall inte användas i kombination med fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin (dvs potenta CYP1A2-hämmare), eftersom kombinationen leder till ökad plasmakoncentration av duloxetin (se avsnitt 4.5).

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

Initiering av behandling med XERISTAR är kontraindicerad 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*

XERISTAR skall användas med försiktighet till patienter med mani eller bipolär sjukdom och/eller kramper i anamnesen.

#### *Mydriasis*

Mydriasis har rapporterats i samband med duloxetinbehandling. Därför skall försiktighet iaktas då XERISTAR förskrivs till patienter med ökat 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 den 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 med gravt nedsatt njurfunktion som behandlas med hemodialys (kreatininclearance <30 ml/min). För patienter med gravt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3. För information om patienter med lätt till måttligt försämrad njurfunktion, se avsnitt 4.2.

#### *Serotonergt syndrom*

Liksom vid behandling med andra serotonerga läkemedel kan serotonergt syndrom, 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).

Om samtidig behandling med duloxetin och andra läkemedel 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 XERISTAR och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

#### *Suicidrisk*

##### *Egentlig depression och generaliserat ångestsyndrom*

Vid depressionstillstånd föreligger en ökad risk för självmordstankar, självdestruktivt beteende och självmord (självordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission uppnåts. 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.

Andra psykiatriska åkommor som XERISTAR kan förskrivas för kan också förknippas med en ökad risk för suicidrelaterade händelser. Dessutom kan dessa åkommor vara komorbida med egentlig depression. Samma försiktighetsåtgärder som man vidtar när man behandlar patienter med egentlig depression, bör vidtas när man behandlar patienter med andra psykiatriska åkommor.

Patienter med suicidrelaterade händelser i anamnesen eller de som visar påtagliga självmordstankar före behandling har högre risk för självmordstankar eller självmordsbeteende och bör noggrant övervakas under behandlingen. En meta-analys 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).

Patienterna, framförallt högriskpatienter, bör noggrant övervakas under behandlingen, särskilt under det tidiga skedet av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas vara observanta på om någon klinisk försämring, självmordsbeteende, självmordstankar eller onormala förändringar i beteendet inträffar och att omedelbart söka medicinsk hjälp om sådana symtom uppkommer.

#### *Smärtsam diabetesneuropati:*

Liksom andra läkemedel med liknande farmakologisk verkan (antidepressiva) har enstaka fall av självmordsfantasier och självmordsbeteenderapporterats under eller kort efter avslutad duloxetinbehandling. Se ovan beträffande riskfaktorer för självmord vid depression. Läkaren bör uppmana patienterna att rapportera sådana obehagliga tankar och känslor när de än uppkommer.

#### *Barn och ungdomar under 18 år*

XERISTAR skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självordsförsök 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 kliniska behov ändå beslutar om behandling skall patienten noggrant övervakas med avseende på

självordssymtom (se avsnitt 5.1). Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling (se avsnitt 4.8).

#### *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. 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.

#### *Hyponatremi*

Hyponatremi har rapporterats under XERISTAR-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.

#### *Utsättning av behandling*

Utsättningsymtom 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 45 % av patienterna som behandlades med XERISTAR jämfört med 23 % av dem som erhöll placebo.

Risken för utsättningsymtom 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).

#### *Äldre*

Data beträffande användning av XERISTAR 120 mg till äldre patienter med egentlig depression och generaliserat ångestsyndrom är begränsade. Försiktighet skall därför iaktas vid behandling av äldre patienter med maximal dos (se avsnitten 4.2 och 5.2).

#### *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.

#### *Läkemedel innehållande duloxetin*

Duloxetin används under olika varumärken för olika indikationer (behandling av smärtsam diabetesneuropati, egentlig depression, generaliserat ångestsyndrom och ansträngningsinkontinens). Användning av fler än ett av dessa läkemedel samtidigt bör 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.

### *Sackaros*

XERISTAR 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 XERISTAR, innan behandling med en monoaminoxidashämmare startas (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av XERISTAR 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, leder samtidig användning av duloxetin och potenta hämmare av CYP1A2 sannolikt 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. XERISTAR skall därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin (se avsnitt 4.3).

*CNS-läkemedel:* Risken att använda duloxetin i kombination med andra CNS-aktiva läkemedel har inte systematiskt utvärderats, utom i de fall som beskrivs i detta avsnitt.

Följaktligen tillråds försiktighet när XERISTAR ges i kombination med andra centralt aktiva läkemedel eller substanser, inklusive alkohol och sedativa (t ex bensodiazepiner, morfinliknande substanser, neuroleptika, fenobarbital, sederande antihistaminer).

*Serotonerga läkemedel:* I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI-preparat/SNRI-preparat (t ex paroxetin, fluoxetin) i kombination med andra serotoninaktiva läkemedel. Försiktighet tillråds om XERISTAR 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).

### *Effekt av duloxetin på andra läkemedel*

*Läkemedel som metaboliseras av CYP1A2:* Farmakokinetiken av teofyllin, ett CYP1A2-substrat, påverkades inte signifikant genom 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 (2 mg två gånger dagligen) vid steady state med 71 % men farmakokinetiken hos dess aktiva 5-hydroximetabolit påverkas inte. Någon dosjustering rekommenderas därför inte. Försiktighet rekommenderas när XERISTAR 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 studier av läkemedelsinteraktioner *in vivo* har inte genomförts.

*Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel:* Försiktighet bör iakttas när duloxetin ges samtidigt med orala antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande medel på grund av 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 innehållande aluminium och magnesium eller duloxetin och famotidin påverkade inte signifikant absorptionshastighet eller absorptionsgrad 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**

### *Fertilitet*

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

### *Graviditet*

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med duloxetin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid en lägre systemisk exponering (AUC) av duloxetin än den högsta kliniska exponeringen (se avsnitt 5.3).

Risken för människa är okänd.

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 (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.

XERISTAR 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 XERISTAR under amning.

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

Inga studier har utförts. Det finns en risk att XERISTAR 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 vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med XERISTAR var illamående, huvudvärk, muntorrhet, somnolens och yrsel. De flesta av de vanliga biverkningarna var dock lätta till måttliga, inträffade vanligtvis i början av behandlingen, och de flesta visade tendens att avta vid fortsatt behandling.

### 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>				
		Laryngit		
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Överkänslighetsreaktion	
<i>Endokrina systemet</i>				
			Hypotyreos	
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Aptitnedsättning	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter)	Dehydrering Hyponatremi SIADH <sup>6</sup>	
<i>Psykiska störningar</i>				
	Sömlöshet Agitation Minskad libido Ångest Onormal orgasm Abnorma drömmar	Självordsfantasier <sup>5,7</sup> Sömnstörningar Bruxism Desorientering Apati	Självordsbeteende <sup>5,7</sup> Mani Hallucinationer Aggression och vrede <sup>4</sup>	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk Somnolens	Yrsel Letargi Tremor Parestesier	Myoklonus Akatisi <sup>7</sup> Oro Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dyskinesi Restless legs Dålig sömn	Serotonergt syndrom <sup>6</sup> Krampanfall <sup>1</sup> Psykomotorisk oro <sup>6</sup> Extrapyramidala symtom <sup>6</sup>	
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn	Glaukom	
<i>Öron och balansorgan</i>				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
	Tinnitus <sup>1</sup>	Svindel Öronsmärta		
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning	Takykardi Supraventrikulär arytmi, huvudsakligen förmaksflimmer		
<i>Blodkärl</i>				
	Blodtrycks- ökning <sup>3</sup> Rodnad	Synkope <sup>2</sup> Hypertoni <sup>3,7</sup> Ortostatisk hypotoni <sup>2</sup> Extremitetskyla	Hypertonisk kris <sup>3,6</sup>	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
	Gäspningar	Svullnad i svalget Näsblödning		
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående Muntorrhet	Förstoppning Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blödning <sup>7</sup> Gastroenterit Rapningar Gastrit Dysfagi	Stomatit Hematochezi Dålig andedräkt Mikroskopisk kolit <sup>9</sup>	
<i>Lever och gallvägar</i>				
		Hepatit <sup>3</sup> Förhöjda leverenzym- värden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt <sup>6</sup> Gulsot <sup>6</sup>	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Ökad svettning Utslag	Nattsvettning Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvettning Fotosensitiv- tetsreaktioner Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom <sup>6</sup> Angioneurotiskt ödem <sup>6</sup>	Kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Muskuloskeletal smärta Muskelkramp	Muskelspänning Muskelryckningar	Trismus	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
	Dysuri Pollakiuri	Blåstömnings- svårigheter Urinretention Nykturi Polyuri Minskat urinflöde	Avvikande urinlukt	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
	Erektildysfunktion Ejakulationsstörningar Fördröjd ejakulation	Gynekologisk blödning Menstruationsstörningar Sexuell funktionsstörning Testikelsmärta	Menopausala symtom Galaktorré Hyperprolaktinemi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Ökad fallrisk <sup>8</sup> Trötthet	Bröstsmärta <sup>7</sup> Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Frossa Sjukdomskänsla Känna sig varm Gånggrubbning		
<i>Undersökningar</i>				
	Viktminskning	Viktökning Förhöjning av kreatininas i blodet Förhöjning av kalium i blodet	Ökning av blodkolesterol	

<sup>1</sup> Fall av krampanfall och fall av 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 avslutad 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.

### 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, sömnhet, 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).

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 totalkolesterol hos duloxetinbehandlade patienter, medan laboratorietest visade en liten sänkning i rutinvårdsgruppen.

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.

#### *d. Pediatrisk population*

Totalt 509 patienter med egentlig depression i åldrarna 7-17 år och 241 patienter med generaliserat ångestsyndrom i åldrarna 7-17 år behandlades med duloxetin i kliniska prövningar. I allmänhet var biverkningarna av duloxetin hos barn och ungdomar samma som hos vuxna.

Totalt 467 pediatrika patienter som initialt randomiserats till duloxetin i kliniska prövningar, fick en genomsnittlig viktnedgång på 0,1 kg efter 10 veckor jämfört med en genomsnittlig viktuppgång på 0,9 kg hos 353 placebobehandlade patienter. Därefter, under en 4-6-månaders förlängningsperiod tenderade patienter i allmänhet att återgå till sin ursprungliga förväntade percentilvikt, baserat på populationsdata från barn och ungdomar med hänsyn till ålder och kön.

Studier på upp till 9 månader visade minska percentillängd på i medeltal 1% (minskning på 2% hos barn (7-11 år) och ökning på 0,3% hos ungdomar (12-17 år)) hos duloxetinbehandlade pediatrika patienter (se avsnitt 4.4).

#### *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 via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **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. Fria luftvägar bör säkerställas. Samtidigt med lämplig symptomatisk och understödjande behandling rekommenderas övervakning av hjärtfunktion och vitala tecken. Ventrikelsköljning kan vara indicerad om det sker tidigt efter intag eller hos patienter med symtom. Aktivt kol kan vara av värde för att begränsa 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. Det ger en svag hämning av dopaminåterupptaget med obetydlig affinitet till histaminreceptorer, dopaminerga, kolinerga och adrenerga receptorer. Duloxetin ökar, beroende på dos, de extracellulära serotonin- och noradrenalinivåerna på flera olika områden i hjärnan på djur.

#### *Farmakodynamisk effekt*

Duloxetin normaliserade smärtröskeln i flera prekliniska modeller av neuropatisk och inflammatorisk smärta och försvagade smärtebeteendet i en modell av ihållande smärta. Duloxetins smärthämmande effekt antas bero på potentiering av de nedåtgående smärthämmande banorna inom centrala nervsystemet.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

##### *Egentlig depression:*

XERISTAR har undersökts i en klinisk studie omfattande 3158 patienter (exponering under 1285 patientår), som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för egentlig depression. Effekten av den rekommenderade dosen XERISTAR 60 mg en gång dagligen visades i tre av tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, akutstudier med fast dos på vuxna öppenvårdspatienter med egentlig depression. Totalt har XERISTARs effekt visats för dagsdoser mellan 60 och 120 mg i totalt fem av sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, akutstudier med fast dos till vuxna öppenvårdspatienter med egentlig depression.

XERISTAR visade statistisk överlägsenhet gentemot placebo med bättre totalpoäng mätt på Hamilton Depression Rating Scale 17-punktsskala (HAM-D) (inkluderande både emotionella och somatiska depressionssymtom). Frekvensen patienter som svarade på behandlingen och remissionsfrekvensen var också statistiskt signifikant högre med XERISTAR än med placebo. Endast en liten andel av de patienter som ingick i de kliniska nyckelstudierna hade svår depression (basvärde HAM-D >25).

För att studera förebyggande av återfall, randomiserades patienter som svarat på en öppen, 12-veckors akut behandling med XERISTAR 60 mg en gång dagligen till ytterligare 6 månaders behandling med antingen XERISTAR 60 mg en gång dagligen eller placebo. XERISTAR 60 mg en gång dagligen visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo ( $p=0,004$ ) vad gäller den primära resultatparametern, förebyggande av återfall i depression, mätt som tid till återfall. Återfall under den dubbelblinda uppföljningsperioden om 6 månader var 17 % respektive 29 % för duloxetin och placebo.

Under 52 veckors placebokontrollerad dubbelblind behandling hade duloxetinbehandlade patienter med recidiverande egentlig depression signifikant längre symptomfri period ( $p<0,001$ ) jämfört med patienter randomiserade till placebo. Alla patienter hade tidigare svarat på duloxetin vid öppen duloxetinbehandling (28 till 34 veckor) med dosen 60-120 mg/dag. Återfallsfrekvensen under 52 veckors placebokontrollerad dubbelblind behandling var 14,4 % för duloxetinbehandlade patienter och 33,1 % för placebobehandlade patienter ( $p<0,001$ ). Effekten av XERISTAR i en dos av 60 mg en gång dagligen på äldre deprimerade patienter ( $\geq 65$  år) undersöktes specifikt i en studie. Statistiskt signifikant skillnad visades i minskning av HAM-D 17 poäng för duloxetinbehandlade patienter jämfört med placebo. Tolerabiliteten av XERISTAR 60 mg en gång dagligen hos äldre var jämförbar med den som observerades hos yngre vuxna patienter. Data på äldre patienter som fått maximal dos (120 mg per dag) är dock begränsade och försiktighet rekommenderas därför vid behandling av denna patientpopulation.

#### *Generaliserat ångestsyndrom:*

XERISTAR visade sig vara statistiskt signifikant överlägset placebo i fem av fem studier, inkluderande fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade akuta studier och en återfallsförebyggande studie hos vuxna patienter med generaliserat ångestsyndrom.

XERISTAR visade sig vara statistiskt signifikant överlägset placebo mätt som förbättring i totalpoäng i Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) och i poäng för total funktionsnedsättning i Sheehan Disability Scale (SDS). Frekvensen för behandlingssvar och förbättring var också bättre för XERISTAR jämfört med placebo. XERISTAR visade jämförbar effekt med venlafaxin när det gäller förbättring av totalpoäng i HAM-A.

I en återfallsförebyggande studie, randomiserades patienter som svarade på 6 månaders akut behandling med XERISTAR till antingen XERISTAR eller placebo i ytterligare 6 månader. XERISTAR 60 mg till 120 mg en gång dagligen visade sig vara statistiskt signifikant överlägset mot placebo ( $p < 0.001$ ) när det gäller förebyggande av återfall, mätt som tid till återfall. Frekvensen av återfall under den 6-månaders dubbelblinda uppföljningsperioden var 14% för XERISTAR och 42% för placebo.

Effekten av XERISTAR 30-120 mg (flexibel dosering) en gång dagligen till äldre patienter (> 65 år) med generaliserat ångestsyndrom utvärderades i en studie som visade statistiskt signifikant förbättring i HAM-A total poäng för duloxetinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Effekten och säkerheten av XERISTAR 30-120 mg en gång dagligen till äldre patienter med generaliserat ångestsyndrom var liknande den som sågs i studier med yngre vuxna patienter. Data beträffande äldre patienter som fått maximal dos (120 mg per dag) är dock begränsade och därmed rekommenderas försiktighet vid användning av denna dos till äldre patienter.

#### *Smärtsam diabetesneuropati:*

XERISTARs effekt på smärtsam diabetesneuropati fastställdes i 2 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, 12-veckorsstudier med fast dos på vuxna patienter (22 till 88 år) som haft smärtsam diabetesneuropati i minst 6 månader. Patienter som uppfyllde diagnostiska kriterier för egentlig depression exkluderades från dessa studier. Den primära resultatparametern var veckomedelvärdet på den genomsnittliga smärtan under 24 timmar, registrerat dagligen i en dagbok på en 11 punkters Likertskala.

I båda studierna reducerades smärtan signifikant av 60 mg XERISTAR en gång respektive två gånger dagligen jämfört med placebo. Hos vissa patienter var effekten märkbar under behandlingens första vecka. Skillnaden i genomsnittlig förbättring mellan de två aktiva behandlingsarmarna var inte signifikant. Minst 30 % smärtreduktion rapporterades hos cirka 65 % av de duloxetinbehandlade patienterna jämfört med 40 % hos de placebobehandlade. Motsvarande siffror för minst 50 % smärtreduktion var 50 % respektive 26 %. En analys genomfördes för patienter med klinisk svarsfrekvens (50 % eller större förbättring) beträffande förekomst av somnolens under behandlingen. För patienter som inte upplevde somnolens observerades klinisk respons hos 47 % av de duloxetinbehandlade patienterna och 27 % av de patienter som fick placebo. För patienter som blev somnolenta observerades klinisk respons hos 60 % av de duloxetinbehandlade patienterna och 30 % av de patienter som fick placebo. Det ansågs osannolikt att patienter som inte erhöll en smärtreduktion på 30 % inom 60 dagar skulle uppnå denna nivå av smärtlindring med fortsatt behandling.

En öppen okontrollerad långtidsstudie, visade att patienter som svarat på 8 veckors akut behandling med XERISTAR 60 mg en gång dagligen hade fortsatt smärtreduktion vid ytterligare 6 månaders behandling, mätt som förändring i dygnsmedelsmäta (Brief Pain Inventory (BPI)).

#### *Pediatrik population*

Duloxetin har inte studerats på patienter under 7 års ålder.

Två randomiserade, dubbelblinda, parallella kliniska prövningar genomfördes med 800 pediatrika patienter i åldern 7-17 år med egentlig depression (se avsnitt 4.2). Båda studierna inkluderade en 10

veckors kontrollerad inledningsfas med placebo och aktiv (fluoxetin) kontroll, följt av en 6 månaders period av förlängd behandling med aktiv kontroll. Varken duloxetin (30-120 mg) eller aktiv kontroll (fluoxetin 20-40 mg) visade en statistisk signifikant skillnad från placebo, från studiens början till dess slut, i Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) total score. Andelen avbrott i behandlingen p.g.a. biverkningar var högre hos patienter som tagit duloxetin jämfört med de som tagit fluoxetin, huvudsakligen p.g.a. illamående. Under den 10-veckors inledande behandlingsperioden rapporterades självmordsbeteende (duloxetin 0/333 [0%], fluoxetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Under hela 36-veckorsperioden som studien pågick uppvisade 6 av 333 patienter som initialt randomiserades till duloxetin och 3 av 225 patienter som initialt randomiserats till fluoxetin självmordsbeteende (exponeringsjusterad incidens 0,039 händelser per patientår för duloxetin och 0,026 per patientår för fluoxetin). Dessutom uppvisade en patient som gick över från placebo till duloxetin ett självmordsbeteende när patienten tog duloxetin.

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie genomfördes med 272 patienter i åldern 7-17 år med generaliserat ångestsyndrom (GAD). Studien inkluderade en 10 veckors placebo-kontrollerad inledningsfas följt av en 18 veckors behandlingsperiod. En flexibel doseringsregim användes i denna studie, för att möjliggöra långsam upptrappning av dosen från 30 mg en gång dagligen till högre dos (maximalt 120 mg en gång dagligen). Behandling med duloxetin visade en statistiskt signifikant större förbättring av GAD symtomen, mätt med PARS severity score för GAD (genomsnittlig skillnad mellan duloxetin och placebo på 2,7 poäng [95% CI 1,3-4,0]), efter 10 veckors behandling. Bibehållandet av effekten har inte utvärderats. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i behandlingsavbrott på grund av biverkningar mellan duloxetin och placebo under den 10 veckor långa inledande behandlingsfasen. Två patienter som övergått från placebo till duloxetin efter den inledande fasen upplevde självmordsbeteende under förlängningsfasen med duloxetin (se även avsnitt 4.2 och 4.8).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för XERISTAR för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av egentlig depression, smärtsam diabetesneuropati och generaliserat ångestsyndrom. 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 polymorft CYP2D6) och konjugeras därefter. Duloxetins farmakokinetik uppvisar stor interindividuell variation (vanligen 50-60 %), delvis beroende på kön, ålder, rökning och förmåga till metabolism via enzymet 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 humana plasmaproteiner. Duloxetin binder till både albumin och surt alfa-1- 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 studier *in vitro* anses metaboliterna av duloxetin i cirkulationen vara farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metabolisare 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 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). Storleken på förändringarna är dock inte tillräcklig för att motivera en dosjustering. Generellt tillråds försiktighet vid behandling av äldre (se avsnitten 4.2 och 4.4).

*Nedsatt njurfunktion:* Dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet uppvisade dubbelt så höga  $C_{max}$ - och AUC-värden för duloxetin, jämfört med friska försökspersoner. Farmakokinetiska data för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion är begränsade.

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

*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.

*Pediatrik population:* Farmakokinetiken för duloxetin hos pediatrika patienter i åldern 7-17 år med egentlig depression efter oral administration med doseringen 20-120 mg en gång dagligen karakteriserades genom att använda analyser av befolkningsmodeller, baserade på data från 3 studier. Steady state-koncentrationen av duloxetin i plasma för pediatrika patienter som förutsågs i modellen var mestadels inom koncentrationsintervallet som observerats för vuxna patienter.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Duloxetin var inte genotoxiskt i gängse standardtest och var inte karcinogent på råttor. I karcinogenicitetstudien på råttor sågs multinukleära celler i levern utan andra histopatologiska förändringar. Bakomliggande mekanism och klinisk betydelse är okända. Honmöss, som erhållit duloxetin i 2 år, hade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom men endast vid den högre doseringen (144 mg/kg/dag), och dessa ansågs vara sekundära till den mikrosomala leverenzyminduktionen. Betydelsen för människa av dessa data på möss är okänd. Hos honråttor, som erhållit duloxetin (45 mg/kg/dag) före och under parning och under tidig dräktighet, 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 (AUC). I en embryotoxicitetsstudie på kanin observerades en högre frekvens kardiovaskulära missbildningar och skelettdeformiteter vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC). Inga missbildningar observerades i en annan studie med högre dos av ett annat duloxetinsalt. I en pre-/postnatal toxicitetsstudie på råttor framkallade 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  
Sockerfärer  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Trietylцитrat

#### **Kapselhölje:**

30 mg:  
Gelatin  
Natriumlaurilsulfat  
Titandioxid (E171)  
Indigokarmin (E132)  
Grön livsmedelsfärg

Grön livsmedelsfärg innehåller:  
Syntetisk svart järnoxid (E172)  
Syntetisk gul järnoxid (E172)  
Propylenglykol  
Shellack

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) och polyklortrifluoretylen (PCTFE) med försegling av aluminiumfolie.

XERISTAR 30 mg finns i förpackning med 7 eller 28 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**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

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

EU/1/04/297/001

EU/1/04/297/006

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

Datum för första godkännande: 17 december 2004

Datum för förnyat godkännande: 24 juni 2009

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

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

XERISTAR 60 mg enterokapslar, hårda

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 60 mg duloxetin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:

En kapsel kan innehålla upp till 111 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

En ogenomskinlig, grön del märkt med "60 mg" och en ogenomskinlig, blå del märkt med "9542".

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression.

Behandling av smärtsam diabetesneuropati.

Behandling av generaliserat ångestsyndrom.

XERISTAR är indicerat för vuxna.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Egentlig depression*

Startdos och rekommenderad underhållsdos är 60 mg en gång dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. Doser överstigande 60 mg en gång dagligen upp till en högsta dos på 120 mg per dag, har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Det finns dock inga kliniska data som tyder på att patienter som inte svarar på den initialt rekommenderade dosen har någon fördel av att dosen upptitreras.

Terapeutisk effekt observeras vanligen efter 2-4 veckors behandling.

Efter det att den antidepressiva effekten uppnåtts rekommenderas fortsatt behandling under flera månader för att undvika återfall. För patienter som har svarat på duloxetinbehandling och som tidigare haft flera återinsjuknanden i egentlig depression kan långtidsbehandling med doseringen 60-120 mg/dag övervägas.

##### *Generaliserat ångestsyndrom*

Rekommenderad startdos för patienter med generaliserat ångestsyndrom är 30 mg dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. För patienter som inte svarar tillfredsställande bör dosen ökas till 60 mg, som är den vanliga underhållsdosen för de flesta patienter.

För patienter som samtidigt har egentlig depression bör start- och underhållsdosen vara 60 mg dagligen (se också doseringsrekommendationerna ovan).

Doser på upp till 120 mg dagligen har visat sig effektiva och har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Hos patienter med otillräckligt svar på 60 mg, kan man behöva överväga att öka dosen upp till 90 mg eller 120 mg. Dosökningen bör baseras på det kliniska svaret och tolerabiliteten.

Efter det att effekt uppnåtts rekommenderas fortsatt behandling under flera månader för att undvika återfall.

#### *Smärtsam diabetesneuropati*

Startdos och rekommenderad underhållsdos är 60 mg dagligen. Dosen kan intas oberoende av måltid. Doser överstigande 60 mg en gång dagligen upp till en högsta dos på 120 mg per dag, jämnt fördelad över dagen, har bedömts ur säkerhetssynpunkt i kliniska studier. Plasmakoncentrationen av duloxetin visar stor variabilitet mellan individer (se avsnitt 5.2). Patienter som inte svarar tillfredsställande på dosen 60 mg kan därför bli hjälpta av en högre dos.

Behandlingssvaret skall utvärderas efter 2 månaders behandling. För patienter med otillfredsställande initialt behandlingssvar är det inte troligt att ytterligare effekt ses efter denna tid.

Förnyad bedömning av den terapeutiska nyttan skall göras regelbundet (minst var tredje månad) (se avsnitt 5.1).

#### *Särskilda populationer*

##### *Äldre*

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter baserat enbart på ålder. Vid behandling av äldre skall dock, liksom för andra läkemedel, försiktighet iaktas. Detta gäller särskilt vid behandling med XERISTAR 120 mg per dag för egentlig depression eller generaliserat ångestsyndrom, där det finns begränsade data (se avsnitten 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

XERISTAR får inte användas till patienter med leversjukdom som medför försämrad leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering erfordras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion, (kreatininclearance 30 till 80 ml/min). XERISTAR får inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min; se avsnitt 4.3).

##### *Pediatrisk population*

Duloxetin ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år för behandling av egentlig depression av säkerhets- och effektmässiga skäl (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Säkerhet och effekt för duloxetin för behandling av generaliserat ångestsyndrom för barn i åldern 7-17 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

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

##### *Utsättning av behandling*

Abrupt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med XERISTAR 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.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig behandling med XERISTAR och icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom med försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

XERISTAR skall inte användas i kombination med fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin (dvs potenta CYP1A2-hämmare), eftersom kombinationen leder till ökad plasmakoncentration av duloxetin (se avsnitt 4.5).

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

Initiering av behandling med XERISTAR är kontraindicerad 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*

XERISTAR skall användas med försiktighet till patienter med mani eller bipolär sjukdom och/eller kramper i anamnesen.

#### *Mydriasis*

Mydriasis har rapporterats i samband med duloxetinbehandling. Därför skall försiktighet iakttas då XERISTAR förskrivs till patienter med ökat 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 den 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 iakttas 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 med gravt nedsatt njurfunktion som behandlas med hemodialys (kreatininclearance <30 ml/min). För patienter med gravt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3. För information om patienter med lätt till måttligt försämrad njurfunktion, se avsnitt 4.2.

#### *Serotonergt syndrom*

Liksom vid behandling med andra serotonerga läkemedel kan serotonergt syndrom, 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).

Om samtidig behandling med duloxetin och andra läkemedel 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 XERISTAR och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

#### *Suicidrisk*

##### *Egentlig depression och generaliserat ångestsyndrom:*

Vid depressionstillstånd föreligger en ökad risk för självmordstankar, självdestruktivt beteende och självmord (självordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission uppnåts. 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.

Andra psykiatriska åkommor som XERISTAR kan förskrivas för kan också förknippas med en ökad risk för suicidrelaterade händelser. Dessutom kan dessa åkommor vara komorbida med egentlig depression. Samma försiktighetsåtgärder som man vidtar när man behandlar patienter med egentlig depression, bör vidtas när man behandlar patienter med andra psykiatriska åkommor.

Patienter med suicidrelaterade händelser i anamnesen eller de som visar påtagliga självmordstankar före behandling har högre risk för självmordstankar eller självmordsbeteende och bör noggrant övervakas under behandlingen. En meta-analys 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).

Patienterna, framförallt högriskpatienter, bör noggrant övervakas under behandlingen särskilt under det tidiga skedet av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas vara observanta på om någon klinisk försämring, självmordsbeteende, självmordstankar eller onormala förändringar i beteendet inträffar och att omedelbart söka medicinsk hjälp om sådana symtom uppkommer.

#### *Smärtsam diabetesneuropati:*

Liksom andra läkemedel med liknande farmakologisk verkan (antidepressiva) har enstaka fall av självmordsfantasier och självmordsbeteende rapporterats under eller kort efter avslutad duloxetinbehandling. Se ovan beträffande riskfaktorer för självmord vid depression. Läkaren bör uppmana patienterna att rapportera sådana obehagliga tankar och känslor när de än uppkommer.

#### *Barn och ungdomar under 18 år*

XERISTAR skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självordsförsök 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 kliniska behov ändå beslutar om behandling skall patienten noggrant övervakas med avseende på

självordssymtom (se avsnitt 5.1). Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling (se avsnitt 4.8).

#### *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. Försiktighet bör iaktas hos patienter som får antikoagulantia och/eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen, t.ex. NSAID och acetylsalicylsyra (ASA)), och hos patienter med känd blödningsbenägenhet.

#### *Hyponatremi*

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

#### *Utsättning av behandling*

Utsättningsymtom 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 45 % av patienterna som behandlades med XERISTAR jämfört med 23 % av dem som erhöll placebo.

Risken för utsättningsymtom 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).

#### *Äldre*

Data beträffande användning av XERISTAR 120 mg till äldre patienter med egentlig depression och generaliserat ångestsyndrom är begränsade. Försiktighet skall därför iaktas vid behandling av äldre patienter med maximal dos (se avsnitten 4.2 och 5.2).

#### *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.

#### *Läkemedel innehållande duloxetin*

Duloxetin används under olika varumärken för olika indikationer (behandling av smärtsam diabetesneuropati, egentlig depression, generaliserat ångestsyndrom och ansträngningsinkontinens). Användning av fler än ett av dessa läkemedel samtidigt bör 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.

### *Sackaros*

XERISTAR 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 XERISTAR, innan behandling med en monoaminoxidashämmare startas (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av XERISTAR 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, leder samtidig användning av duloxetin och potenta hämmare av CYP1A2 sannolikt 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. XERISTAR skall därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin (se avsnitt 4.3).

*CNS-läkemedel:* Risken att använda duloxetin i kombination med andra CNS-aktiva läkemedel har inte systematiskt utvärderats, utom i de fall som beskrivs i detta avsnitt.

Följaktligen tillråds försiktighet när XERISTAR ges i kombination med andra centralt aktiva läkemedel eller substanser, inklusive alkohol och sedativa (t ex bensodiazepiner, morfinliknande substanser, neuroleptika, 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 XERISTAR 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).

### *Effekt av duloxetin på andra läkemedel*

*Läkemedel som metaboliseras av CYP1A2:* Farmakokinetiken av teofyllin, ett CYP1A2-substrat, påverkades inte signifikant genom 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 (2 mg två gånger dagligen) vid steady state med 71 % men farmakokinetiken hos dess aktiva 5-hydroximetabolit påverkas inte. Någon dosjustering rekommenderas därför inte. Försiktighet rekommenderas när XERISTAR 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 studier av läkemedelsinteraktioner *in vivo* har inte genomförts.

*Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel:* Försiktighet bör iakttas när duloxetin ges samtidigt med orala antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande medel på grund av 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 innehållande aluminium och magnesium eller duloxetin och famotidin påverkade inte signifikant absorptionshastighet eller absorptionsgrad 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**

### *Fertilitet*

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

### *Graviditet*

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med duloxetin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid en lägre systemisk exponering (AUC) av duloxetin än den högsta kliniska exponeringen (se avsnitt 5.3).

Risken för människa är okänd.

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 (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.

XERISTAR 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 XERISTAR under amning.

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

Inga studier har utförts. Det finns en risk att XERISTAR 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 vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med XERISTAR var illamående, huvudvärk, muntorrhet, somnolens och yrsel. De flesta av de vanliga biverkningarna var dock lätta till måttliga, inträffade vanligtvis i början av behandlingen, och de flesta visade tendens att avta vid fortsatt behandling.

### 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>				
		Laryngit		
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Överkänslighetsreaktion	
<i>Endokrina systemet</i>				
			Hypotyreos	
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Aptitnedsättning	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter)	Dehydrering Hyponatremi SIADH <sup>6</sup>	
<i>Psykiska störningar</i>				
	Sömlöshet Agitation Minskad libido Ångest Onormal orgasm Abnorma drömmar	Självordsfantasier <sup>5,7</sup> Sömnstörningar Bruxism Desorientering Apati	Självordsbeteende <sup>5,7</sup> Mani Hallucinationer Aggression och vrede <sup>4</sup>	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk Somnolens	Yrsel Letargi Tremor Parestesier	Myoklonus Akatisi <sup>7</sup> Oro Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dyskinesi Restless legs Dålig sömn	Serotonergt syndrom <sup>6</sup> Krampanfall <sup>1</sup> Psykomotorisk oro <sup>6</sup> Extrapyramidala symtom <sup>6</sup>	
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn	Glaukom	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Öron och balansorgan</i>				
	Tinnitus <sup>1</sup>	Svindel Öronsmärta		
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning	Takykardi Supraventrikulär arytmi, huvudsakligen förmaksflimmer		
<i>Blodkärl</i>				
	Blodtrycks- ökning <sup>3</sup> Rodnad	Synkope <sup>2</sup> Hypertoni <sup>3,7</sup> Ortostatisk hypotoni <sup>2</sup> Extremitetskyla	Hypertonisk kris <sup>3,6</sup>	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
	Gäspningar	Svullnad i svalget Näsblödning		
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående Muntorrhet	Förstoppning Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi Flatulens	Gastrointestinal blödning <sup>7</sup> Gastroenterit Rapningar Gastrit Dysfagi	Stomatit Hematochezi Dålig andedräkt Mikroskopisk kolit <sup>9</sup>	
<i>Lever och gallvägar</i>				
		Hepatit <sup>3</sup> Förhöjda leverenzym- värden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt <sup>6</sup> Gulsot <sup>6</sup>	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Ökad svettning Utslag	Nattsvevning Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvevning Fotosensitivi- tetsreaktioner Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom <sup>6</sup> Angioneurotiskt ödem <sup>6</sup>	Kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Muskuloskeletal smärta Muskelkramp	Muskelspänning Muskel- ryckningar	Trismus	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
	Dysuri Pollakiuri	Blåstömning- svårigheter Urinretention Nykturi Polyuri Minskat urinflöde	Avvikande urinlukt	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Erektildysfunktion Ejakulationsstörningar Fördröjd ejakulation	Gynekologisk blödning Menstruationsstörningar Sexuell funktionsstörning Testikelsmärta	Menopausala symtom Galaktorré Hyperprolaktinemi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Trötthet Ökad fallrisk <sup>8</sup>	Bröstsmärta <sup>7</sup> Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Frossa Sjukdomskänsla Känna sig varm Gångrubbing		
<i>Undersökningar</i>				
	Viktminskning	Viktökning Förhöjning av kreatinkinas i blodet Förhöjning av kalium i blodet	Ökning av blodkolesterol	

<sup>1</sup> Fall av krampanfall och fall av 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 avslutad 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.

### 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).

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.

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.

#### *d. Pediatrisk population*

Totalt 509 patienter med egentlig depression i åldrarna 7-17 år och 241 patienter med generaliserat ångestsyndrom i åldrarna 7-17 år behandlades med duloxetin i kliniska prövningar. I allmänhet var biverkningarna av duloxetin hos barn och ungdomar samma som hos vuxna.

Totalt 467 pediatrika patienter som initialt randomiserats till duloxetin i kliniska prövningar, fick en genomsnittlig viktneigung på 0,1 kg efter 10 veckor jämfört med en genomsnittlig viktuppgång på 0,9 kg hos 353 placebobehandlade patienter. Därefter, under en 4-6-månaders förlängningsperiod tenderade patienter i allmänhet att återgå till sin ursprungliga förväntade percentilvikt, baserat på populationsdata från barn och ungdomar med hänsyn till ålder och kön.

Studier på upp till 9 månader visade minska percentillängd på i medeltal 1% (minskning på 2% hos barn (7-11 år) och ökning på 0,3% hos ungdomar (12-17 år)) hos duloxetinbehandlade pediatrika patienter (se avsnitt 4.4).

#### *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 via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **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. Fria luftvägar bör säkerställas. Samtidigt med lämplig symptomatisk och understödjande behandling rekommenderas övervakning av hjärtfunktion och vitala tecken. Ventrikelsköljning kan vara indicerad om det sker tidigt efter intag eller hos patienter med symtom. Aktivt kol kan vara av värde för att begränsa 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. Det ger en svag hämning av dopaminåterupptaget med obetydlig affinitet till histaminreceptorer, dopaminerga, kolinerga och adrenerga receptorer. Duloxetin ökar, beroende på dos, de extracellulära serotonin- och noradrenalinivåerna på flera olika områden i hjärnan på djur.

#### *Farmakodynamisk effekt*

Duloxetin normaliserade smärtröskeln i flera prekliniska modeller av neuropatisk och inflammatorisk smärta och försvagade smärtebeteendet i en modell av ihållande smärta. Duloxetins smärthämmande effekt antas bero på potentiering av de nedåtgående smärthämmande banorna inom centrala nervsystemet.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

##### *Egentlig depression:*

XERISTAR har undersökts i en klinisk studie omfattande 3158 patienter (exponering under 1285 patientår), som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för egentlig depression. Effekten av den rekommenderade dosen XERISTAR 60 mg en gång dagligen visades i tre av tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, akutstudier med fast dos på vuxna öppenvårdspatienter med egentlig depression. Totalt har XERISTARs effekt visats för dagsdoser mellan 60 och 120 mg i totalt fem av sju randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, akutstudier med fast dos till vuxna öppenvårdspatienter med egentlig depression.

XERISTAR visade statistisk överlägsenhet gentemot placebo med bättre totalpoäng mätt på Hamilton Depression Rating Scale 17-punktsskala (HAM-D) (inkluderande både emotionella och somatiska depressionssymtom). Frekvensen patienter som svarade på behandlingen och remissionsfrekvensen var också statistiskt signifikant högre med XERISTAR än med placebo. Endast en liten andel av de patienter som ingick i de kliniska nyckelstudierna hade svår depression (basvärde HAM-D >25).

För att studera förebyggande av återfall, randomiserades patienter som svarat på en öppen, 12-veckors akut behandling med XERISTAR 60 mg en gång dagligen till ytterligare 6 månaders behandling med antingen XERISTAR 60 mg en gång dagligen eller placebo. XERISTAR 60 mg en gång dagligen visade sig statistiskt signifikant överlägset placebo ( $p=0,004$ ) vad gäller den primära resultatparametern, förebyggande av återfall i depression, mätt som tid till återfall. Återfall under den dubbelblinda uppföljningsperioden om 6 månader var 17 % respektive 29 % för duloxetin och placebo.

Under 52 veckors placebokontrollerad dubbelblind behandling hade duloxetinbehandlade patienter med recidiverande egentlig depression signifikant längre symptomfri period ( $p<0,001$ ) jämfört med patienter randomiserade till placebo. Alla patienter hade tidigare svarat på duloxetin vid öppen duloxetinbehandling (28 till 34 veckor) med dosen 60-120 mg/dag. Återfallsfrekvensen under 52 veckors placebokontrollerad dubbelblind behandling var 14,4 % för duloxetinbehandlade patienter och 33,1 % för placebobehandlade patienter ( $p<0,001$ ). Effekten av XERISTAR i en dos av 60 mg en gång dagligen på äldre deprimerade patienter ( $\geq 65$  år) undersöktes specifikt i en studie. Statistiskt signifikant skillnad visades i minskning av HAM-D 17 poäng för duloxetinbehandlade patienter jämfört med placebo. Tolerabiliteten av XERISTAR 60 mg en gång dagligen hos äldre var jämförbar med den som observerades hos yngre vuxna patienter. Data på äldre patienter som fått maximal dos (120 mg per dag) är dock begränsade och försiktighet rekommenderas därför vid behandling av denna patientpopulation.

#### *Generaliserat ångestsyndrom:*

XERISTAR visade sig vara statistiskt signifikant överlägset placebo i fem av fem studier, inkluderande fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade akuta studier och en återfallsförebyggande studie hos vuxna patienter med generaliserat ångestsyndrom.

XERISTAR visade sig vara statistiskt signifikant överlägset placebo mätt som förbättring i totalpoäng i Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) och i poäng för total funktionsnedsättning i Sheehan Disability Scale (SDS). Frekvensen för behandlingssvar och förbättring var också bättre för XERISTAR jämfört med placebo. XERISTAR visade jämförbar effekt med venlafaxin när det gäller förbättring av totalpoäng i HAM-A.

I en återfallsförebyggande studie, randomiserades patienter som svarade på 6 månaders akut behandling med XERISTAR till antingen XERISTAR eller placebo i ytterligare 6 månader. XERISTAR 60 mg till 120 mg en gång dagligen visade sig vara statistiskt signifikant överlägset mot placebo ( $p < 0.001$ ) när det gäller förebyggande av återfall, mätt som tid till återfall. Frekvensen av återfall under den 6-månaders dubbelblinda uppföljningsperioden var 14% för XERISTAR och 42% för placebo.

Effekten av XERISTAR 30-120 mg (flexibel dosering) en gång dagligen till äldre patienter (> 65 år) med generaliserat ångestsyndrom utvärderades i en studie som visade statistiskt signifikant förbättring i HAM-A total poäng för duloxetinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Effekten och säkerheten av XERISTAR 30-120 mg en gång dagligen till äldre patienter med generaliserat ångestsyndrom var liknande den som sågs i studier med yngre vuxna patienter. Data beträffande äldre patienter som fått maximal dos (120 mg per dag) är dock begränsade och därmed rekommenderas försiktighet vid användning av denna dos till äldre patienter.

#### *Smärtsam diabetesneuropati:*

XERISTARS effekt på smärtsam diabetesneuropati fastställdes i 2 randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, 12-veckorsstudier med fast dos på vuxna patienter (22 till 88 år) som haft smärtsam diabetesneuropati i minst 6 månader. Patienter som uppfyllde diagnostiska kriterier för egentlig depression exkluderades från dessa studier. Den primära resultatparametern var veckomedelvärdet på den genomsnittliga smärtan under 24 timmar, registrerat dagligen i en dagbok på en 11 punkters Likertskala.

I båda studierna reducerades smärtan signifikant av 60 mg XERISTAR en gång respektive två gånger dagligen jämfört med placebo. Hos vissa patienter var effekten märkbar under behandlingens första vecka. Skillnaden i genomsnittlig förbättring mellan de två aktiva behandlingsarmarna var inte signifikant. Minst 30 % smärtreduktion rapporterades hos cirka 65 % av de duloxetinbehandlade patienterna jämfört med 40 % hos de placebobehandlade. Motsvarande siffror för minst 50 % smärtreduktion var 50 % respektive 26 %. En analys genomfördes för patienter med klinisk svarsfrekvens (50 % eller större förbättring) beträffande förekomst av somnolens under behandlingen. För patienter som inte upplevde somnolens observerades klinisk respons hos 47 % av de duloxetinbehandlade patienterna och 27 % av de patienter som fick placebo. För patienter som blev somnolenta observerades klinisk respons hos 60 % av de duloxetinbehandlade patienterna och 30 % av de patienter som fick placebo. Det ansågs osannolikt att patienter som inte erhöll en smärtreduktion på 30 % inom 60 dagar skulle uppnå denna nivå av smärtlindring med fortsatt behandling.

En öppen okontrollerad långtidsstudie, visade att patienter som svarat på 8 veckors akut behandling med XERISTAR 60 mg en gång dagligen hade fortsatt smärtreduktion vid ytterligare 6 månaders behandling, mätt som förändring i dygnsmedelsmäta (Brief Pain Inventory (BPI)).

#### *Pediatrik population*

Duloxetin har inte studerats på patienter under 7 års ålder.

Två randomiserade, dubbelblinda, parallella kliniska prövningar genomfördes med 800 pediatrika patienter i åldern 7-17 år med egentlig depression (se avsnitt 4.2). Båda studierna inkluderade en 10

veckors kontrollerad inledningsfas med placebo och aktiv (fluoxetin) kontroll, följt av en 6 månaders period av förlängd behandling med aktiv kontroll. Varken duloxetin (30-120 mg) eller aktiv kontroll (fluoxetin 20-40 mg) visade en statistisk signifikant skillnad från placebo, från studiens början till dess slut, i Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) total score. Andelen avbrott i behandlingen p.g.a. biverkningar var högre hos patienter som tagit duloxetin jämfört med de som tagit fluoxetin, huvudsakligen p.g.a. illamående. Under den 10-veckors inledande behandlingsperioden rapporterades självmordsbeteende (duloxetin 0/333 [0%], fluoxetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Under hela 36-veckorsperioden som studien pågick uppvisade 6 av 333 patienter som initialt randomiserades till duloxetin och 3 av 225 patienter som initialt randomiserats till fluoxetin självmordsbeteende (exponeringsjusterad incidens 0,039 händelser per patientår för duloxetin och 0,026 per patientår för fluoxetin). Dessutom uppvisade en patient som gick över från placebo till duloxetin ett självmordsbeteende när patienten tog duloxetin.

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie genomfördes med 272 patienter i åldern 7-17 år med generaliserat ångestsyndrom (GAD). Studien inkluderade en 10 veckors placebo-kontrollerad inledningsfas följt av en 18 veckors behandlingsperiod. En flexibel doseringsregim användes i denna studie, för att möjliggöra långsam upptrappning av dosen från 30 mg en gång dagligen till högre dos (maximalt 120 mg en gång dagligen). Behandling med duloxetin visade en statistiskt signifikant större förbättring av GAD symtomen, mätt med PARS severity score för GAD (genomsnittlig skillnad mellan duloxetin och placebo på 2,7 poäng [95% CI 1,3-4,0]), efter 10 veckors behandling. Bibehållandet av effekten har inte utvärderats. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i behandlingsavbrott på grund av biverkningar mellan duloxetin och placebo under den 10 veckor långa inledande behandlingsfasen. Två patienter som övergått från placebo till duloxetin efter den inledande fasen upplevde självmordsbeteende under förlängningsfasen med duloxetin (se även avsnitt 4.2 och 4.8).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för XERISTAR för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av egentlig depression, smärtsam diabetesneuropati och generaliserat ångestsyndrom. 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 polymorft CYP2D6) och konjugeras därefter. Duloxetins farmakokinetik uppvisar stor interindividuell variation (vanligen 50-60 %), delvis beroende på kön, ålder, rökning och förmåga till metabolism via enzymet 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 humana plasmaproteiner. Duloxetin binder till både albumin och surt alfa-1- 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 studier *in vitro* anses metaboliterna av duloxetin i cirkulationen vara farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metabolisare 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 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). Storleken på förändringarna är dock inte tillräcklig för att motivera en dosjustering. Generellt tillråds försiktighet vid behandling av äldre (se avsnitten 4.2 och 4.4).

*Nedsatt njurfunktion:* Dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet uppvisade dubbelt så höga  $C_{max}$ - och AUC-värden för duloxetin, jämfört med friska försökspersoner. Farmakokinetiska data för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion är begränsade.

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

*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.

*Pediatrik population:* Farmakokinetiken för duloxetin hos pediatrika patienter i åldern 7-17 år med egentlig depression efter oral administration med doseringen 20-120 mg en gång dagligen karakteriserades genom att använda analyser av befolkningsmodeller, baserade på data från 3 studier. Steady state-koncentrationen av duloxetin i plasma för pediatrika patienter som förutsågs i modellen var mestadels inom koncentrationsintervallet som observerats för vuxna patienter.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Duloxetin var inte genotoxiskt i gängse standardtest och var inte karcinogent på råttor. I karcinogenicitetstudien på råttor sågs multinukleära celler i levern utan andra histopatologiska förändringar. Bakomliggande mekanism och klinisk betydelse är okända. Honmöss, som erhållit duloxetin i 2 år, hade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom men endast vid den högre doseringen (144 mg/kg/dag), och dessa ansågs vara sekundära till den mikrosomala leverenzyminduktionen. Betydelsen för människa av dessa data på möss är okänd. Hos honråttor, som erhållit duloxetin (45 mg/kg/dag) före och under parning och under tidig dräktighet, 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 (AUC). I en embryotoxicitetsstudie på kanin observerades en högre frekvens kardiovaskulära missbildningar och skelettdeformiteter vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC). Inga missbildningar observerades i en annan studie med högre dos av ett annat duloxetinsalt. I en pre-/postnatal toxicitetsstudie på råttor framkallade 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  
Sockerfärer  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Trietylцитrat

#### **Kapselhölje:**

60 mg:  
Gelatin  
Natriumlaurilsulfat  
Titandioxid (E171)  
Indigokarmin (E132)  
Gul järnoxid (E172)  
Vit livsmedelsfärg

Vit livsmedelsfärg innehåller:

Titandioxid (E171)  
Propylenglykol  
Shellack  
Povidon

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) och polyklortrifluoretylen (PCTFE) med försegling av aluminiumfolie.

XERISTAR 60 mg finns i förpackning med 28, 56, 84, 98, 100 (en förpackning innehåller 5 kartonger med 20 kapslar) och 500 kapslar (en förpackning innehåller 25 kartonger med 20 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**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

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

EU/1/04/297/002

EU/1/04/297/003

EU/1/04/297/004

EU/1/04/297/005

EU/1/04/297/007

EU/1/04/297/008

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

Datum för första godkännande: 17 december 2004

Datum för förnyat godkännande: 24 juni 2009

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

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria N° 30,  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Spanien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG MED 30 MG ENTEROKAPSLAR, HÅRDA**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

XERISTAR 30 mg enterokapslar, hårda  
Duloxetin

**2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)**

En kapsel innehåller 30 mg duloxetin (som hydroklorid)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sackaros  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda enterokapslar  
7 hårda enterokapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/297/001 (28 hårda enterokapslar)

EU/1/04/297/006 (7 hårda enterokapslar)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

XERISTAR 30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**  
**30 mg hårda enterokapslar**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

XERISTAR 30 mg hårda enterokapslar  
Duloxetine

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lilly

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat. {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG MED 60 MG ENTEROKAPSLAR, HÅRDA**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

XERISTAR 60 mg enterokapslar, hårda  
Duloxetin

**2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)**

En kapsel innehåller 60 mg duloxetin (som hydroklorid)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller sackaros  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 hårda enterokapslar  
84 hårda enterokapslar  
98 hårda enterokapslar  
56 hårda enterokapslar  
500 hårda enterokapslar (25 kartonger med 20 kapslar)  
100 hårda enterokapslar (5 kartonger med 20 kapslar)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/04/297/002 (28 hårda enterokapslar)

EU/1/04/297/003 (84 hårda enterokapslar)

EU/1/04/297/004 (98 hårda enterokapslar)

EU/1/04/297/005 (56 hårda enterokapslar)

EU/1/04/297/007 (500 hårda enterokapslar) (25 kartongrer med 20 kapslar)

EU/1/04/297/008 (100 hårda enterokapslar) (5 kartonger med 20 kapslar)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

XERISTAR 60 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**  
**60 mg hårda enterokapslar**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

XERISTAR 60 mg hårda enterokapslar  
Duloxetine

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lilly

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

**XERISTAR 30 mg hårda enterokapslar**

**XERISTAR 60 mg hårda enterokapslar**

Duloxetine (som hydroklorid)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

**I denna bipacksedel finner du information om följande:**

1. Vad Xeristar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xeristar
3. Hur du tar Xeristar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xeristar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Xeristar är och vad det används för**

Xeristar innehåller den aktiva substansen duloxetine. Xeristar ökar mängden serotonin och noradrenalin i nervsystemet.

Xeristar används hos vuxna för behandling av:

- depression
- generaliserat ångestsyndrom (ständig känsla av ångest eller oro)
- smärtsam diabetesneuropati (beskrivs vanligen som brännande, stickande, svidande, huggande eller molande smärta eller som en elektrisk chock. Smärta kan framkallas av beröring, värme, kyla eller tryck men det berörda området kan även vara helt utan känsel).

Hos de flesta med depression eller ångest börjar Xeristar verka inom två veckor efter att behandlingen påbörjats, men det kan ta 2-4 veckor innan du känner dig bättre. Tala med din läkare om du inte börjar känna dig bättre efter denna tid. Din läkare kan fortsätta att ge dig Xeristar även när du känner dig bättre för att förhindra återfall i depression eller ångest.

För de flesta som har smärtsam diabetesneuropati kan det ta några veckor innan man känner sig bättre. Tala med din läkare om du inte känner dig bättre efter 2 månader.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Xeristar**

**TA INTE XERISTAR om du**

- är allergisk mot duloxetine eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- har leversjukdom
- har svår njursjukdom
- tar eller under de senaste 14 dagarna tagit ett läkemedel, som tillhör gruppen monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), se ”Andra läkemedel och Xeristar”)
- tar fluvoxamin som vanligen används för att behandla depression, ciprofloxacin eller enoxacin som används för att behandla vissa infektioner

- tar andra läkemedel som innehåller duloxetin (se ”Andra läkemedel och Xeristar”)
- Tala med din läkare om du har högt blodtryck eller hjärtsjukdom. Din läkare kommer att tala om för dig om du ska ta Xeristar.

### **Varningar och försiktighet**

Om du lider av något av följande, kanske Xeristar inte passar för dig. Tala med din läkare innan du börjar ta Xeristar om du:

- tar andra läkemedel mot depression (se ”Andra läkemedel och Xeristar”)
- tar johannesört, ett naturläkemedel (*Hypericum perforatum*)
- har njursjukdom
- har haft kramper (anfall)
- har haft mani
- har bipolär sjukdom
- har ögonproblem, som t ex en viss typ av glaukom (förhöjt tryck i ögat)
- tidigare har haft blödningsstörningar (tendens att få blåmärken)
- är i riskzonen för låga natriumvärden (till exempel om du tar vattendrivande läkemedel, särskilt om du är äldre)
- samtidigt behandlas med annat läkemedel som kan orsaka leverskada
- tar andra läkemedel som innehåller duloxetin (se ”Andra läkemedel och Xeristar”)

Xeristar kan orsaka en känsla av rastlöshet och svårighet att sitta eller stå still. Om detta inträffar ska du tala om det för din läkare.

### ***Om du börjar må sämre och har tankar på att skada dig själv***

Du som är deprimerad och/eller lider av oro/ångest kan ibland ha tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Dessa symtom kan förvärras när man börjar använda läkemedel mot depression, eftersom det tar tid innan läkemedel av den här typen har effekt, vanligtvis cirka 2 veckor, ibland längre tid.

Dessa tankar kan vara vanliga om du:

- tidigare har haft tankar på att skada dig själv eller begå självmord,
- är yngre än 25 år. Studier har visat att unga vuxna (yngre än 25 år) med psykisk sjukdom som behandlas med antidepressiva läkemedel har en ökad risk för självmordstankar och tankar på att skada sig själv.

### **Kontakta snarast läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord.**

Det kan vara till hjälp att berätta för en släkting eller nära vän att du är deprimerad och/eller lider av oro/ångest. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel. Du kan också be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras.

### ***Barn och ungdomar under 18 år***

Xeristar ska normalt inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. Risken för biverkningar som självmordsförsök, självmordstankar och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) är större hos patienter under 18 år när de tar läkemedel av denna typ. Trots detta kan Xeristar skrivas ut av läkare till patienter under 18 år om läkaren anser att detta är lämpligt. Om du är under 18 år och vill diskutera varför du fått detta läkemedel, ska du vända dig till din läkare igen. Du ska också informera din läkare om du upptäcker något av ovan angivna symtom eller om de förvärras. Dessutom har de långsiktiga effekterna på tillväxt, mognad och utveckling av intellekt och beteende ännu inte fastställts för denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Xeristar**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.



Den aktiva beståndsdel i Xeristar, duloxetin, används i andra läkemedel för andra sjukdomstillstånd:

- smärtsam diabetesneuropati, depression, ångest och urinläckage.

Användning av fler än ett av dessa läkemedel samtidigt ska undvikas. Ta kontakt med din läkare om du redan tar andra läkemedel som innehåller duloxetin.

Din läkare ska avgöra om du kan ta Xeristar tillsammans med andra läkemedel. **Kontrollera med din läkare innan du börjar eller slutar att ta några läkemedel, även receptfria läkemedel och naturmedel.**

Tala om för din läkare om du tar något av följande:

**Monoaminoxidshämmare (MAO-hämmare):** Xeristar ska inte tas om du tar eller under de senaste 14 dagarna intagit ett annat läkemedel mot depressionen som kallas MAO-hämmare. Exempel på MAO-hämmare är moklobemid (ett antidepressivt läkemedel) och linezolid (ett antibiotika). Många receptbelagda läkemedel, inklusive Xeristar, kan, om de tas tillsammans med en MAO-hämmare, orsaka allvarliga eller till och med livshotande biverkningar. Innan du kan ta Xeristar måste minst 14 dagar ha förflutit sedan behandling med en MAO-hämmare avslutats. Likaså måste minst 5 dagar ha förflutit efter avslutad behandling med Xeristar innan du kan börja ta en MAO-hämmare.

**Läkemedel som kan ge upphov till dåsighet:** Sådana läkemedel inkluderar receptbelagda läkemedel som bensodiazepiner, starka smärtstillande medel, läkemedel mot psykos, fenobarbital och antihistaminer.

**Läkemedel som ökar halten av serotonin:** Triptaner, tramadol, tryptofan, SSRI-läkemedel (t ex paroxetin och fluoxetin), SNRI-läkemedel (t ex venlafaxin), tricykliska antidepressiva (t ex klomipramin, amitriptylin), petidin, johannesört och MAO-hämmare (t ex moklobemid och linezolid). Dessa läkemedel ökar risken för biverkningar. Kontakta din läkare om du får något ovanligt symtom när du tar något av dessa läkemedel tillsammans med Xeristar.

**Orala antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande medel:** Blodförtunnande medel eller medel som förhindrar blodet från att bilda klumpar. Dessa medel kan öka risken för blödningar.

### **Xeristar med mat, dryck och alkohol**

Xeristar kan tas oberoende av måltid. Du bör vara försiktig med alkohol under behandling med Xeristar.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Tala om för din läkare om du blir gravid eller planerar att bli gravid under behandlingen med Xeristar. Du ska endast använda Xeristar efter att ha rådfrågat din läkare angående behandlingens möjliga fördelar och eventuella risker för fostret.

Tala om för din barnmorska eller läkare att du använder Xeristar. När liknande läkemedel (SSRI) används under graviditet kan risken öka för ett allvarligt tillstånd kallat persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Detta tillstånd gör att barnet andas snabbare och ser blåfärgat ut. Symtomen uppkommer vanligtvis inom 24 timmar från det att barnet är fött. Om detta drabbar ditt barn, kontakta barnmorska eller läkare omedelbart.

Om du tar Xeristar i slutet av graviditeten, kan ditt barn drabbas av vissa symtom efter födseln. Dessa symtom uppträder vanligen vid förlossningen eller inom några dagar efter att ditt barn har fötts. Symtomen kan vara slappa muskler, skakningar, darrningar, matningssvårigheter, andningsproblem och krampanfall. Om ditt nyfödda barn har något av dessa symtom, eller om du är bekymrad för ditt barns hälsa, bör du kontakta din läkare eller barnmorska för råd.

- Tala om för din läkare om du ammar. Användning av Xeristar under amning rekommenderas ej. Rådgör med din läkare eller apotekspersonal.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Xeristar kan göra att du känner dig sömning eller yr. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner förrän du vet hur Xeristar påverkar dig.

### **Xeristar innehåller sackaros**

Xeristar innehåller **sackaros**. Om du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Xeristar**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Xeristar intas genom munnen. Svälj kapseln hel tillsammans med vatten.

*För depression och smärtsam diabetesneuropati:*

**Vanlig dos** är Xeristar 60 mg en gång dagligen, men din läkare förskriver den dos som är lämplig för dig.

*För generaliserat ångestsyndrom:*

Den vanligaste startdosen är Xeristar 30 mg en gång dagligen, och de flesta patienter går sedan över till 60 mg en gång dagligen, men din läkare förskriver den dos som är lämplig för dig. Dosen kan behöva justeras upp till 120 mg, beroende på hur du svarar på Xeristar.

Det är lättare att komma ihåg att ta Xeristar om man tar det vid samma tid varje dag.

Fråga din läkare hur länge du ska ta Xeristar. Sluta inte att ta Xeristar, eller ändra dos, utan att först ha diskuterat detta med din läkare. För att du ska känna dig bättre är det viktigt att behandla din sjukdom på rätt sätt. Om den inte behandlas, kan den kvarstå och bli allvarigare och svårare att behandla.

### **Om du tar mera Xeristar än vad du borde:**

Kontakta omedelbart din läkare eller apotekspersonal om du tagit mer Xeristar än din läkare föreskrivit. Symtom på överdos är sömning, koma, serotonergt syndrom (en sällsynt reaktion som kan orsaka kraftiga lyckokänslor, dåsighet, klumpighet, rastlöshet, berusningskänsla, feber, svettning eller stela muskler), krampanfall, kräkningar och snabba hjärtslag.

### **Om du har glömt att ta Xeristar**

Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om det emellertid är dags för din nästa dos, hoppa över den glömda dosen och ta endast en dos som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera den dos du glömt. Ta inte fler Xeristar per dag än din läkare föreskrivit.

### **Om du slutar att ta Xeristar**

SLUTA INTE att ta Xeristar, även om du känner dig bättre, utan att först tala med din läkare. Om din läkare anser att du inte längre behöver Xeristar, kommer han/hon att minska dosen under minst två veckor, innan behandlingen avslutas helt. Vissa patienter, som abrupt slutar att ta Xeristar, kan få symtom såsom:

- yrsel, stickningar och domningar eller förnimmelser av elektriska stötar (speciellt i huvudet), sömnstörningar (livliga drömmar, mardrömmar, sömnlöshet), trötthet, sömning, känsla av rastlöshet eller oro, ångest, illamående/kräkningar (känna sig sjuk), skakningar, huvudvärk, muskelsmärta, irritationskänsla, diarré, kraftiga svettningar eller svindel.

Dessa besvär är vanligtvis lätta och försvinner inom några dagar. Rådfråga din läkare om reaktionerna är besvärande.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar. Dessa är vanligtvis lätta till måttliga och försvinner oftast efter några veckor.

##### **Mycket vanliga biverkningar (kan påverka mer än 1 användare av 10)**

- huvudvärk, sömnighet
- illamående, muntorrhet.

##### **Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 användare av 10)**

- aptitlöshet
- sömnsvårigheter, upprördhetskänslor, mindre sexlust, ångest, svårigheter att få eller utebliven orgasm, konstiga drömmar
- yrsel, känna sig trög, darrningar, domningar, som inkluderar domningar eller stickningar i huden
- dimsyn
- tinnitus (förnimmelse av ljud i örat utan yttre ljudkälla)
- hjärtklappning
- förhöjt blodtryck, blodvallning
- gäspningar
- förstoppning, diarré, ont i magen, illamående och kräkningar, halsbränna eller matsmältningsbesvär, väderspänning
- ökad svettning, (kliande) utslag
- muskelsmärta, muskelspasm
- smärtsam urinering, täta blåstömningar
- erektionsproblem, ejakulationsstörningar
- fallolyckor (mest hos äldre), trötthet
- viktninskning.

Barn och ungdomar under 18 år som behandlades med detta läkemedel mot depression fick viss viktninskning när de påbörjade behandlingen. Vikten ökade dock efter 6 månaders behandling så att den motsvarade andra barn och ungdomar i samma ålder och av samma kön.

##### **Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 användare av 100)**

- svalginflammation som orsakar hes röst
- självmordstankar, sömnsvårigheter, tandgnisslan, känna sig desorienterad, bristande motivation
- plötsliga ofrivilliga ryckningar eller ryckningar i musklerna, en känsla av rastlöshet och svårighet att sitta eller stå still, känna sig nervös, koncentrationssvårigheter, smakförändringar, svårigheter att kontrollera rörelser t.ex. brist på koordination eller ofrivilliga rörelser i musklerna, restless legs (domnande och stickande känsla i benen), dålig sömn
- stora pupiller (det mörka fältet i mitten av ögat), synstörningar
- svindel och ont i öronen
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- svimning och yrsel när man reser sig upp, kalla fingrar och/eller tår
- känna sig tjock i halsen, näsblödning
- blodiga kräkningar eller svart tjärartad avföring, mag-tarminflammation, rapningar, svårigheter att svälja
- inflammation i levern som kan orsaka smärta i buken och gulfärgning av hud och ögonvitor
- nattsvettningar, nässelfeber, kallsvettning, känslighet för solljus, ökad benägenhet att få blåmärken
- muskelspänning, muskelryckningar

- svårighet eller oförmåga att kasta vatten, svårighet att börja kissa, behov att tömma blåsan under natten, behov att tömma blåsan oftare än vanligt, minskat urinflöde
- onormal vaginalblödning, onormala menstruationer, inkluderande kraftig, smärtsam, oregelbunden eller förlängd menstruation, ovanligt korta eller uteblivna menstruationer, smärta i testiklarna eller pungen
- bröstsmärta, känna sig kall, törst, skakningar, känna sig varm, onormal gång
- viktökning
- Xeristar kan orsaka effekter som du inte märker, såsom ökning av leverenzymmer eller halten av kalium, kreatinfosfokinas, socker eller kolesterol i blodet.

#### **Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 användare av 1 000)**

- allvarliga allergiska reaktioner som orsakar andningssvårigheter eller yrsel, med svullen tunga eller svullna läppar, allergiska reaktioner
- nedsatt sköldkörtelfunktion, vilket kan orsaka trötthet eller viktuppgång
- uttorkning, lågt natriumvärde i blodet (drabbar mest äldre); symtomen kan vara att känna sig yr, svag, förvirrad, sömning eller mycket trött, illamående eller kräkningar, mer allvarliga symtom är svimning, krampanfall eller fall, otillräcklig utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
- självmordsbeteende, mani (överaktivitet, tankeflykt och nedsatt behov av sömn), känsla av aggression och vrede
- ”serotonergt syndrom” (en sällsynt reaktion som kan ge lyckokänsla, dåsigheit, klumpighet, rastlöshet, känsla av berusning, feber, svettningar eller stela muskler), krampattacker
- ökat tryck i ögat (glaukom)
- inflammation i munnen, ljust rött blod i avföringen, dålig andedräkt, inflammation i tjocktarmen (orsakar diarré)
- leverproblem, gulfärgning av hud och ögonvitor (gulst)
- Stevens-Johnson syndrom (svår sjukdom med blåsor i huden, munnen, ögonen och könsorganen), svåra allergiska reaktioner som orsakar svullnad av ansiktet och halsen (angioödem).
- kramp i käkmusklerna
- avvikande lukt på urinen
- klimakteriesymtom, onormal produktion av bröstmjölk hos män och kvinnor.

#### **Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 användare av 10 000)**

- Inflammation i hudens blodkärl (kutan vaskulit)

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Xeristar ska förvaras**

### **Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.**

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är duloxetin. Varje kapsel innehåller 30 eller 60 mg duloxetin (som hydroklorid).

Övriga innehållsämnen är:

*Kapselinnehåll:* Hypromellos, hypromellosacetatsuccinat, sackaros, sockersfärer, talk, titandioxid E171, trietylцитрат.

*(Se slutet av avsnitt 2 för ytterligare information om sackaros)*

*Kapselhölje:* Gelatin, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171), indigokarmin (E132), gul järnoxid (E172) (endast 60 mg) och grön livsmedelsfärg (30 mg) eller vit livsmedelsfärg (60 mg).

*Grön livsmedelsfärg:* Syntetisk svart järnoxid (E172), syntetisk gul järnoxid (E172), propylenglykol, shellack.

*Vit livsmedelsfärg:* Titandioxid (E171), propylenglykol, shellack, povidon.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xeristar är en hård, magsaftresistent kapsel. Varje kapsel av Xeristar innehåller korn av duloxetinhydroklorid med ett hölje som står emot den sura magsaften.

Xeristar finns i 2 styrkor: 30 mg och 60 mg.

30 mg-kapseln är blå och vit, märkt "30 mg" och koden "9543".

60 mg-kapseln är blå och grön, märkt "60 mg" och koden "9542".

Xeristar 30 mg tillhandahålls i förpackning innehållande 7 eller 28 kapslar.

Xeristar 60 mg tillhandahålls i förpackning innehållande 28, 56, 84, 98, 100 eller 500 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

*Innehavare av godkännande för försäljning:*

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

*Tillverkare:* Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

#### België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

#### Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

#### Danmark

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

#### Deutschland

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

#### Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

#### Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### Malta

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.  
Tel: + 34 93 446 60 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvija  
Tel: +371 67364000

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.