Loxentia

KRKA

Enterokapsel, hård 40 mg

(Vita till nästan vita pellets i en hård gelatinkapsel storlek 2 (medellängd 17,9 mm). Kapselns kropp är ljust orange och locket är ljusblått. Kapselkroppen är märkt med ”40” i svart.)

Medel mot ansträngningsinkontinens

Aktiv substans:

Duloxetin

ATC-kod:

N06AX21

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Loxentia enterokapsel, hård 20 mg och 40 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-02-24.

Indikationer

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

Loxentia är indicerat för vuxna.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Leversjukdom med nedsatt leverfunktion.

Loxentia skall inte användas tillsammans med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare - MAO-hämmare.

Loxentia skall inte användas tillsammans med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin eftersom kombinationen resulterar i förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin.

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

Påbörjande av behandling med Loxentia är kontraindicerat hos patienter med okontrollerad hypertoni på grund av en potentiell risk för hypertonisk kris.

Dosering

Dosering

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

Upptrappning av dosen kan reducera, men inte helt eliminera, risken för illamående och yrsel.

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

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

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

Nedsatt leverfunktion
Loxentia får inte användas till kvinnor med leversjukdom med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min). Loxentia får inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

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

Särskilda populationer

Äldre
Försiktighet bör iakttas vid behandling av äldre patienter.

Utsättning av behandling
Abrupt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med Loxentia skall upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst 1 till 2 veckor för att reducera risken för utsättningssymtom. 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.

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

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, eller triptaner), med läkemedel som hämmar metabolismen av serotonin såsom MAO-hämmare, eller antipsykotika eller andra dopaminantagonister eller med buprenorfin, som kan påverka det serotonerga neurotransmittorsystemet.

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

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).

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

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

Blodtryck och hjärtfrekvens
Hos vissa patienter har blodtrycksförhöjning och kliniskt signifikant hypertoni observerats, vilket kan bero på duloxetins noradrenerga effekt. Fall av hypertonisk kris har rapporterats för duloxetin, särskilt hos patienter med tidigare hypertoni. Adekvat kontroll av blodtrycket rekommenderas därför, särskilt under första behandlingsmånaden, hos patienter med känd hypertoni och/eller

annan hjärtsjukdom. Duloxetin bör användas med försiktighet hos patienter vilkas tillstånd kan äventyras av ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck. Försiktighet bör också iakttas när duloxetin ges samtidigt med läkemedel som kan hämma dess metabolism. Hos patienter som erhållit en bestående blodtrycksförhöjning under behandling med duloxetin bör dossänkning eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Behandling med duloxetin skall inte påbörjas hos patienter med okontrollerad hypertoni.

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 Kontraindikationer. För information om patienter med lätt till måttligt försämrad njurfunktion, se Dosering.

Blödningar
Blödningar, t.ex. ekkymos, purpura och gastrointestinal blödning, har rapporterats vid behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) och serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), inkluderande duloxetin. Duloxetin kan öka risken för postpartumblödning. Försiktighet bör iakttas hos patienter som får antikoagulantia och/eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen, t.ex. NSAID eller acetylsalicylsyra (ASA), och hos patienter med känd blödningsbenägenhet.

Utsättning av behandling
Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt. I kliniska prövningar förekom

biverkningar vid abrupt avbrytande av behandling hos ungefär 44 % av patienterna som behandlades med duloxetin jämfört med 24 % av dem som erhöll placebo.

Risken för utsättningssymtom med SSRI- och SNRI-läkemedel kan bero på flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. De vanligaste biverkningarna nämns i avsnittet Biverkningar. 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.

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

Depression, självmordsfantasier och -tankar, självdestruktivt beteende

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

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

Barn och ungdomar under 18 år
Loxentia skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat

beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva läkemedel, jämfört med patienter som behandlats med placebo. Om man på grundval av kliniskt behov ändå beslutar om behandling ska patienten noggrant övervakas med avseende på självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

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

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

Akatisi/psykomotorisk oro
Behandling med duloxetin har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Detta uppträder företrädesvis inom de första

behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

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

Sackaros
Loxentia innehåller sackaros. Patienter med sällsynta, ärftliga problem som fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller suckras-isomaltas-insufficiens bör inte ta detta läkemedel.

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 Loxentia, innan behandling med en monoaminoxidashämmare startas.

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

Hämmare av CYP1A2: Eftersom CYP1A2 är involverat i metabolism en av duloxetin, är det sannolikt att samtidig användning av Loxentia och potenta hämmare av CYP1A2 leder till högre koncentrationer av duloxetin. Fluvoxamin (100 mg en gång dagligen), en potent CYP1A2-hämmare, minskade oralt plasmaclearance av duloxetin med cirka 77 % och ökade AUC0-t 6-faldigt. Loxentia skall därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin.

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

Serotonerga läkemedel: I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI -preparat/SNRI-preparat i kombination med andra serotoninaktiva läkemedel. Försiktighet tillråds om Loxentia 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, buprenorfin, tramadol, petidin och tryptofan.

Effekter av duloxetin på andra läkemedel

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

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

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

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

Effekter av andra läkemedel på duloxetin

Antacida och H2-antagonister: Samtidig administrering av duloxetin och antacida som innehåller aluminium och magnesium eller famotidin visade ingen signifikant effekt på hastighet eller grad av absorption av duloxetin efter administrering av en 40 mg oral dos.

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

Graviditet

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

Två stora observationsstudier tyder inte på någon allmän ökad risk för större medfödd missbildning (en studie från USA inkluderade 2 500 exponerade för duloxetin under första trimestern och en studie från EU inkluderade 1 500 exponerade för duloxetin under första trimestern). Analyser av specifika missbildningar såsom hjärtmissbildningar visar ofullständiga resultat.
I EU-studien var moderns exponering för duloxetin under sen graviditet (när som helst från 20 veckors gestationsålder till förlossning) förenad med en ökad risk för prematur födsel (mindre än två gånger så stor, vilket motsvarar ytterligare cirka 6 extra för tidiga födslar per 100 kvinnor vilka behandlats med duloxetin sent i graviditeten). Majoriteten av dessa inträffade mellan 35 och 36 veckors graviditet. Detta samband sågs inte i den amerikanska studien.

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

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Trots att inga studier har undersökt ett samband mellan PPHN och SNRI -behandling kan inte den potentiella risken uteslutas för duloxetin då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (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, darrningar, matningssvårigheter, andnöd och krampanfall. Majoriteten av fallen har inträffat vid förlossningen eller inom ett par dagar efter förlossningen.

Loxentia 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. Eftersom säkerheten av duloxetin på barn är okänd rekommenderas inte Loxentia under amning.

Fertilitet

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

Trafik

Inga studier har utförts. Det finns en risk att Loxentia 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.

Biverkningar

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

b. Summering av biverkningar i tabellform
Tabell 1 upptar spontant rapporterade biverkningar och biverkning ar som observerats i placebokontrollerade kliniska studier.

Tabell 1: Biverkningar

Frekvensangivelser: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 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**
Infektioner och infestationer				
		Laryngit		
Immunsystemet				
		Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion	
Endokrina systemet				
		Hypotyreos		
Metabolism och nutrition				
	Aptitnedsättning	Dehydrering	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter) Hyp	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
			onatremi SIADH[6]	
Psykiska störningar				
	Sömnlöshet Agitation Minskad libido Ångest Sömnstörningar	Bruxism Desorientering Apati Onormal orgasm Onormala drömmar	Självmordsbeteende[5,6] Självmordstankar[5,7] Mani[6] Hallucinationer Aggression och vrede[4,6]	
Centrala och perifera nervsystemet				
	Huvudvärk Yrsel Letargi Somnolens Tremor Parestesier	Oro Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dålig sömn	Serotonergt syndrom[6] Krampanfall[1,6] Myoklonus	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
			Akatisi[6] Psykomotorisk oro[6] Extrapyramidala symtom[6] Dyskinesi Restless legs	
Ögon				
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn Torra ögon	Glaukom	
Öron och balansorgan				
	Svindel	Tinnitus[1] Öronsmärta		
Hjärtat				
		Hjärtklappning Takykardi	Supraventrikulär arytmi, huvudsakligen	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
			förmaksflimmer[6]	
Blodkärl				
	Hypertoni[3,7] Rodnad	Synkope[2] Blodtrycksökning[3]	Hypertonisk kris[3] Ortostatisk hypotoni[2] Extremitetskyla	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				
		Gäspningar	Svullnad i svalget Näsblödning Interstitiell lungsjukdom[10] Eosinofil pneumoni[6]	
Magtarmkanalen				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Illamående Muntorrhet Förstoppning	Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi	Gastrointestinal blödning[7] Gastroenterit Stomatit Rapningar Gastrit Dysfagi Flatulens Dålig andedräkt	Hematochezi Mikroskopisk kolit[9]	
Lever och gallvägar				
		Hepatit[3] Förhöjda leverenzymvärden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt[6] Gulsot[6]	
Hud och subkutan vävnad				
	Ökad svettning	Utslag Nattsvettning Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvettning Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom[6] Angioneurotiskt ödem[6]	Kutan vaskulit

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
			Fotosensitivitets-reaktioner	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
		Muskuloskeletal smärta Muskelspänning Muskelkramp Trismus	Muskelryckningar	
Njurar och urinvägar				
		Blåstömningssvårigheter Dysuri Nykturi Pollakiuri Avvikande urinlukt	Urinretention[6] Polyuri Minskat urinflöde	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				
		Gynekologisk blödning Menopausala symtom	Menstruations-störningar Galaktorré Hyperprolaktinemi	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
			Postpartum-blödning[6]	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Trötthet	Asteni Frossa	Bröstsmärta[7] Ökad fallrisk[8] Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Sjukdomskänsla Känna sig varm	Gångrubbning	
Undersökningar				
		Viktminskning Viktökning Ökning av blodkolesterol Förhöjning av kreatinkinas i blodet	Förhöjning av kalium i blodet	

1. Fall av krampanfall och tinnitus har även rapporterats efter att behandlingen avslutats.
2. Fall av ortostatisk hypotoni och synkope har rapporterats, särskilt i början av behandlingen.
3. Se Varningar och försiktighet.

4. Fall av aggression och vrede har rapporterats speciellt i början av behandlingen eller efter att behandlingen avslutats.
5. Fall av självmordsfantasier och självmordsbeteende har rapporterats under duloxetinbehandling eller kort efter avslutat behandling.
6. Beräknad frekvens av biverkningar efter att läkemedlet börjat marknadsföras; ej observerade i placebo-kontrollerade kliniska prövningar.
7. Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.
8. Ökad fallrisk var vanligare hos äldre (≥ 65 års ålder).
9. Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar.
10. Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar.

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

Vanligtvis är dessa biverkningar med SSRI- och SNRI-läkemedel lätta till måttliga och övergående. Emellertid kan de hos vissa patienter vara allvarliga och/eller långvariga. När behandling med duloxetin inte längre behövs rekommenderas därför en gradvis nedtrappning av dosen.

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

Under den 12 veckor långa akuta fasen i tre kliniska studier på patienter med smärtsam diabetesneuropati sågs en liten men statistiskt signifikant ökning av blodglukos vid fasta hos patienter behandlade med duloxetin. HbA1c var stabilt hos både duloxetin- och placebobehandlade patienter. Under studiernas fortsättningsfas, som pågick i upp till 52 veckor, förekom en ökning av HbA1c 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.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

I djurförsök leder förhöjda nivåer av 5-HT och noradrenalin i sakrala ryggmärgen till ökad tonus i urethra genom förhöjd pudendal nervstimulering av urinrörets tvärstrimmiga slutmuskel. Detta sker endast under miktionscykelns fyllnadsfas. Hos kvinnor antas en liknande mekanism resultera i ökat slutningstryck i urethra under fyllnadsfasen vid fysisk ansträngning, vilket kan förklara duloxetins effekt vid behandling av kvinnor med ansträngningsinkontinens.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för duloxetin för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av ansträngningsinkontinens.

Farmakokinetik

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

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformering

Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning och metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Både CYP2D6 och CYP1A2 katalyserar bildningen av de två huvudmetaboliterna glukuronidkonjugat av 4-hydroxiduloxetin och sulfatkonjugat av

5-hydroxi-6- metoxiduloxetin. Baserat på in vitro-studier, anses de cirkulerande metaboliterna av duloxetin farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 har inte undersökts specifikt. Begränsade data tyder på att plasmanivåerna av duloxetin är högre hos dessa patienter.

Elimination

Halveringstiden för eliminationen av duloxetin 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 l/timme).

Särskilda patientgrupper

Kön:

Farmakokinetiska skillnader har identifierats mellan män och kvinnor (skenbar plasmaclearance är ungefär 50 % lägre hos kvinnor). Lägre dos till kvinnor rekommenderas dock ej, eftersom de könsspecifika farmakokinetiska skillnaderna faller inom variationen för clearance.

Ålder:

Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan yngre och äldre kvinnor (≥65 år) (AUC ökar med ungefär 25 % och halveringstiden är ungefär 25 % längre hos äldre). Graden av dessa förändringar är dock inte tillräcklig för att motivera en dosjustering. Generellt tillråds försiktighet vid behandling av äldre.

Nedsatt njurfunktion:

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

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

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

Prekliniska uppgifter

Duloxetin är inte genotoxiskt enligt allmänna standardtest och är inte karcinogent på råtta. I en karcinogenicitetsstudie på råtta sågs multinukleära celler i levern utan andra histopatologiska förändringar. Bakomliggande mekanism och klinisk relevans är okända. Honmöss, som fått duloxetin i två år, uppvisade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom endast i den

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

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

Innehåll

Varje hård enterokapsel innehåller 20 mg duloxetin (som duloxetinhydroklorid).
Varje hård enterokapsel innehåller 40 mg duloxetin (som duloxetinhydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt: sackaros

Varje 20 mg hård enterokapsel innehåller upp till 29 mg sackaros.
Varje 40 mg hård enterokapsel innehåller upp till 58 mg sackaros.

Fullständig förteckning över hjälpämnen:

Kapselinnehåll
Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse)
Hypromellos 6 cP
Sackaros
Hypromellosftalat
Talk
Trietylcitrat

Kapselskal
Gelatin
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Gul järnoxid (E172) – endast i 40 mg kapslar
Röd järnoxid (E172) – endast i 40 mg kapslar
Bläck (shellack, svart järnoxid (E172))

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för duloxetin är framtagen av företaget Lilly för Ariclaim, CYMBALTA, Duloxetine Lilly, YENTREVE®

Miljörisk: Användning av duloxetin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Duloxetin bryts ned långsamt i miljön.
Bioackumulering: Duloxetin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC (µg/l) = (A x 1000000000 x (100 – R)) ÷ (365 x P x V x D x 100)
= 0.0000015 x A x (100 – 0)
= 0.0000015 x 727,4225603 x 100
= 0.11 µg/l
Where:
A = 727,4225603 kg (total amount of duloxetine sold in Sweden in 2020 as duloxetine, data from IQVIA). This number is not adjusted for metabolism.

API form	Sales in 2020 kg
duloxetine hydrochloride	816,59557281
duloxetine	727,4225603*

*calculated by multiplying the kg of duloxetine hydrochloride sold by the molecular weight ratio of duloxetine free base:duloxetine hydrochloride salt (297.42:333.88)
R = Assumed 0% removal rate in a sewage treatment plant
P = 9000000 population of Sweden
V = 200 litre of wastewater per capita per day (default from ECHA, 2012)
D = 10 dilution of wastewater by surface water flow (default from ECHA, 2012)

Measured Environmental Concentration (MEC)

The Swedish Environmental Research Institute has conducted a national screening program for 101 pharmaceuticals in urban wastewater treatment plants and their receiving waters (Fick et al 2011, 2015). Samples of wastewater treatment plant influent and effluent (total of 39 samples) were analyzed and 11 samples had measurable levels of duloxetine. The measured concentrations of duloxetine ranged from 0.001 to 0.014 µg/l, with a mean concentration of 0.007 µg/l. In surface water no samples had detectable levels of duloxetine, even those downstream of wastewater treatment plant effluents (the limit of quantitation was 0.001 µg/l). The data reported by Fick et al (2011, 2015) are in agreement with previous reports of duloxetine concentrations in U.S. wastewater effluents and receiving surface waters (levels were less than 0.005 and 0.002 µg/l, respectively) in that detections are infrequent and levels are less than 0.01 µg/l (Schultz and Furlong 2008; Schultz et al 2010). Therefore, the calculated PEC of 0.1 µg/l is greater than actual measured concentrations detected in surface water. Nonetheless, the PEC of 0.1 µg/l will be used to assess the environmental risk.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Algae

- Study 1982.6118 with *Pseudokirchneriella subcapitata* (OECD 201)
  EC50 72 hr (biomass) = 64 µg/l

EC50 72 hr (growth rate) = 200 µg/l
NOEC 72 hr = 4.3 µg/l

Crustacean (Daphnids)

Acute toxicity

- Study 1982.6116 with *Daphnia magna* (OECD 202)
  EC50 48 h (immobilization) = 2400 µg/l

Chronic toxicity

- Study 1982.6129 with *Daphnia magna* (OECD 211)
  NOEC 21 days (survival, reproduction, growth) = 11 µg/l

Fish

Acute toxicity

- Study 1982.6125 with *Oncorhynchus mykiss* (OECD 203)
  LC50 96 h (mortality) = 1300 µg/l

Chronic toxicity

- Study 1982.6273 with *Pimephales promelas* (OECD 210)
  NOEC 5 d embryos + 28 d larvae (mortality, growth) = 12 µg/l

Calculation of PNEC

PNEC = 0.43 µg/l
PNEC = lowest NOEC divided by an assessment factor of 10. The NOEC for algae has been used since algae is the most sensitive tested species. An assessment factor of 10 was used because long-term results were available for species from three trophic levels: fish, daphnids and algae.

Environmental risk classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC/PNEC = 0.11 ÷ 0.43 = 0.25
The PEC/PNEC ratio of less than 1 but greater than 0.1 justifies the phrase “Use of duloxetine has been considered to result in low environmental risk.”

Degradation

Biotic Degradation

Inherent degradability:
In a biodegradation study based on OECD guideline 302A, radiolabeled duloxetine was incubated with activated sludge inoculum under aerobic conditions at 22 ± 3ºC for 8 days (Study 1982.6123). No significant biodegradation was observed although a small non-duloxetine radioactive peak was noted indicating potential for transformation.

Simulation studies:
The degradation potential of radiolabeled duloxetine was also investigated in two different water-sediment systems over 100 days in aerobic conditions following the OECD 308 guideline (Study 807566). ^{14}C-Duloxetine disappeared from the overlying water with a DT50 of 3 days in both systems. The disappearance from water was due in part to partitioning to the sediment. Duloxetine was also extensively degraded in the water-sediment systems. After 7 days only 48 to 61% of the applied radioactivity was recovered as duloxetine in the total system, and at the end of the study 37 to 58% was recovered as duloxetine, suggesting that biodegradation is rapid initially and then plateaus. The half-lives for disappearance of duloxetine from the total water-sediment system for the two different systems were 78.2 and 240.7 days. By the end of the study, up to 45 separate degradation products were observed. The majority of the degradation products were less than 2% of applied

radioactivity. At their maximum occurrence, four of the products were observed to be 5 to 21% of the applied radioactivity, but these levels had decreased to less than 5% by Day 100. At the end of the study, approximately 21 to 32% of the applied radioactivity was unextractable, despite extensive extraction procedures including ethanol, acetone/formic acid, methanol/formic acid, and methanol/dichloromethane. The unextractable residues were not considered to be bioavailable. Additionally, there was evidence of ultimate degradation over the course of the study. At Day 7, 0.4 to 1% of the applied radioactivity evolved as radiolabelled CO_2. By the end of the study, evolved $^{14}CO_2$ accounted for 5 to 11% of the applied radioactivity.

Abiotic Degradation

Hydrolysis:
In a hydrolysis study (based on OECD guideline 111), duloxetine hydrolyzed slowly with a half-life ranging from 1,5 to 3,5 months at 30°C (Study 1982.6120).

Photolysis:
Photolysis of duloxetine in the aqueous environment is likely based on its ultraviolet-visible adsorption (Study 1982.6130) and empirical evidence from the algae toxicity study (1982.6118, OECD 201). In the algae study, an abiotic control (no algae) sample spiked with duloxetine at 0.029 mg/L had no detectable duloxetine (limit of detection = 0.0034 mg/L) after three days of incubation in continuous light. While duloxetine binds to glass to some degree

(there was a 30% decrease in aqueous concentration in a glass test tube after 7 days, Study 1982.6112), the majority of the rapid disappearance is most likely due to photolysis.

Removal during sewage treatment

There is evidence that there will be some removal of duloxetine during sewage treatment due to sorption to sludge solids. Using a batch sorption protocol similar to OECD 106 (Study 1982.6123), the K_d for adsorption of duloxetine to activated sludge ranged from 1166 to 1731 (K_{oc} ranged from 2893 to 4296). Hörsing et al (2011) reported K_d values of 13000 for primary sludge from Denmark and 2900 for secondary sludge from Sweden. However in this classification, no removal during sewage treatment was considered during calculation of the PEC.

Justification of the degradation phrase:

The environmental fate data from the water-sediment degradation study (OECD 308) was used to determine the persistence classification of duloxetine. Since the calculated DT50 in one sediment system was less than 120 days (78,2 days) and the other was greater than 120 days (240.7 days), duloxetine is considered to be slowly degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

The log of the octanol-water partition coefficients of duloxetine measured at pH values of 4, 7, and 9 were measured to be 0.781, 1.54, and 3.35, respectively (Study 1982.6127, OECD 107).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since the log K_{ow} at pH 7 is less than 4, duloxetine has low potential to bioaccumulate in biotic tissues.

Excretion (metabolism)

Duloxetine is subject to extensive oxidative and conjugative metabolism by humans (Cymbalta package insert; Lantz et al., 2003). Only trace amounts of unchanged duloxetine are excreted and the major metabolites have not been shown to have significant pharmacological activity. Despite this, reduction due to human metabolism was not considered in the estimate of predicted exposure concentration of duloxetine.

PBT/vPvB ASSESSMENT

Because the log Kow is less than 4.5, duloxetine does not meet the REACH criteria for bioaccumulative (ECHA, 2012). Therefore, duloxetine is not classified as PBT or vPvB.

References

ECHA, European Chemicals Agency. 2012 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.11: PBT Assessment and Chapter R.16: Environmental Exposure Estimation.

Cymbalta Package Insert. http://pi.lilly.com/us/cymbalta-pi.pdf

Cymbalta (32%) Capsules Safety Data Sheet. Revision 09/24/2015. http://ehs.lilly.com/msds/Cymbalta.pdf

Fick J, Lindberg RH, Kaj L, Brorström-Lundén E. 2011. Results from the Swedish National Screening Programme 2010. Subreport 3. Pharmaceuticals. Swedish Environmental Research Institute. IVL Report B2014. 56 pp.

Fick J, Linberg RH, Fång J, Magnér J, Kaj L, Brorström-Lundén E. 2015. Screening 2014 Analysis of pharmaceuticals and hormones in samples from WWTPs and receiving waters. 2015. IVL Swedish Environmental Research Institute. Number C135. 51 pp.

Hörsing M, Ledin A, Grabic R, Fick J, Tysklind M, la Cour Jansen J, Anderson HR. 2011. Determination of sorption of seventy-five pharmaceuticals in sewage sludge. Wat Res 45:4470-4482.

Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan H-Y, Knadler MP. 2003. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. Drug Disp Metab 31:1142-1150.

Schultz MM, Furlong ET. 2008. Trace analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrices by LC/ESI/MS/MS. Anal Chem 80:1756-1762.

Schultz MM, Furlong ET, Kolpin DW, Werner SL, Schoenfuss HL, Barber LB, Blazer VS, Norris DO, Vajda AM. 2010. Antidepressant pharmaceuticals in two U.S. effluent-impacted streams: Occurrence and fate in water and sediment, and selective update in fish neural tissue. Environ Sci Technol 44:1918-1925.

Lilly Study 1982.6118. 2001. Duloxetine hydrochloride – Acute toxicity to the freshwater green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*, following OECD Guideline #201.

Lilly Study 1982.6116. 2001. Duloxetine hydrochloride – Acute toxicity to daphnids (*Daphnia magna*) under static conditions. OECD 202.

Lilly Study 1982.6129. 2001. Duloxetine hydrochloride – Full life-cycle toxicity test with water fleas, *Daphnia magna*, under flow-through conditions following FIFRA Guideline 72-4, OECD Guideline #211, and OPPTS draft guideline 850.1300.

Lilly Study 1982.6125. 2001. Duloxetine hydrochloride – Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under static-renewal conditions. OECD 203.

Lilly Study 1982.6273. 2007. Duloxetine HCl – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) following OECD guideline #210.

Lilly Study 1982.6123. 2001. Duloxetine hydrochloride – Determination of the inherent biodegradability and adsorption of a test substance by the SCAS test, modified from OECD guideline 302A.

Lilly Study 807566. 2007. The aerobic transformation of [14C]-duloxetine hydrochloride in aquatic sediment systems. OECD 308.

Lilly Study 1982.6120. 2001. Duloxetine hydrochloride – Determination of the abiotic degradation of the test substance by hydrolysis at three different pH values following OECD guideline 111.

Lilly Study 1982.6130. 2001. Duloxetine hydrochloride – Determination of the ultraviolet-visible absorption spectrum in aqueous solution following OECD proposed guideline for phototransformation of chemicals in water.

Lilly Study 1982.6112. 2001. Duloxetine hydrochloride – Validation of the analytical method for the determination of duloxetine in aqueous solutions.

Lilly Study 1982.6127. 2001. Determining the partitioning coefficient (n-octanol/water) of a test substance by the flask-shaking method following OECD guideline 107.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Enterokapsel, hård 20 mg Vita till nästan vita pellets i en hård gelatinkapsel storlek 4 (medellängd 14,4 mm). Kapselns kropp och lock är ljusblå. Kapselkroppen är märkt med ”20” i svart.
28 kapsel/kapslar blister, 117:95, F
Enterokapsel, hård 40 mg Vita till nästan vita pellets i en hård

gelatinkapsel storlek 2 (medellängd 17,9 mm). Kapselns kropp är ljust orange och locket är ljusblått. Kapselkroppen är märkt med ”40” i svart.
56 kapsel/kapslar blister, 383:88, F