

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Loxentia 20 mg kova enterokapseli
Loxentia 40 mg kova enterokapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova enterokapseli sisältää 20 mg duloksetiinia (duloksetiinihydrokloridina).
Yksi kova enterokapseli sisältää 40 mg duloksetiinia (duloksetiinihydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi.

Yksi 20 mg:n kova enterokapseli sisältää enintään 29 mg sakkaroosia.

Yksi 40 mg:n kova enterokapseli sisältää enintään 58 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli

20 mg: Kovassa liivatekapselissa, koko 4 (pituus keskimäärin 14,4 mm), valkoisia tai melkein valkoisia pellettejä. Kapselin pohja- ja kansiosat ovat vaaleansiniset. Kapselin pohja-osaan on painettu mustalla ”20”.

40 mg: Kovassa liivatekapselissa, koko 2 (pituus keskimäärin 17,9 mm), valkoisia tai melkein valkoisia pellettejä. Kapselin pohja-osa on vaaleanoranssi ja kansiosa vaaleansininen. Kapselin pohja-osaan on painettu mustalla ”40”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Loxentia on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean ponnistusinkontinenssin (stress urinary incontinence, SUI) hoitoon naisille.

Loxentia on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Loxentian suositusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa aterioista riippumatta. Potilaan tila tulisi arvioida uudelleen 2–4 hoitoviikon kuluttua hoidon hyödyn ja siedettävyyden määrittämiseksi. Joillekin potilaille voi olla hyödyksi aloittaa hoito 20 mg:n annoksella kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, ennen kuin annos nostetaan suositeltuun 40 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen asteittain nostaminen voi vähentää, vaikkakaan ei poistaa, pahoinvoinnin ja huimauksen riskiä.

Saatavilla on myös 20 mg:n kapseli. Kuitenkin tieto Loxentia-valmisten tehokkuudesta annoksella 20 mg kahdesti vuorokaudessa on rajallista.

Loxentia-valmisteen tehoa on arvioitu pisimmillään 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. Hoidon hyöty tulisi määrittää säännöllisin väliajoin.

Loxentian ja lantionpohjan lihaksiston harjoitusten (PFMT, *pelvic floor muscle training*) yhdistäminen saattaa olla tehokkaampi hoitokeino kuin jompikumpi hoito yksinään. Lantionpohjan lihaksiston harjoituksia suositellaan harkittavaksi lääkehoidon ohella.

Maksan vajaatoiminta

Loxentiaa ei saa käyttää naisille, joilla on maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min). Loxentiaa ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min; ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Duloksetiin turvallisuuksi ja tehoa ponnistusinkontinenssin hoidossa ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

Hoidon lopettaminen

Hoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää. Kun Loxentia-hoito lopetetaan, annosta tulee pienentää asteittain vähintään 1–2 viikon aikana vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen seurauksena ilmaantuu sietämättömiä oireita, voidaan harkita hoidon aloittamista uudelleen aikaisemmin käytetyllä annoksella. Myöhemmin lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta vielä enemmän asteittain.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

Loxentiaa ei tule käyttää epäselektiivisten, irreversiibelien monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Loxentiaa ei tule käyttää yhdessä CYP1A2-estäjien, kuten fluvoksamiinin, siprofloksasiinin tai enoksasiinin, kanssa, sillä näiden yhdistelmä nostaa duloksetiinipitoisuuksia plasmassa (katso kohta 4.5).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4).

Loxentia-hoidon aloitus on kontraindikoitu potilailla, joilla on hoitamaton verenpainetauti, mikä voisi saattaa potilaat mahdollisen hypertensiivisen kriisin vaaraan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

Loxentiaa tulee käyttää varoen potilailla, joilla on esiintynyt maniaa tai diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja/tai kouristuksia.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muiden serotonergisten lääkkeiden yhteydessä, duloksetiinihoidonkin yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinioireyhtymä, joka on potentiaalisesti hengenvaarallinen tila. Tämä on mahdollista erityisesti silloin, kun duloksetiinia käytetään samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien SSRI:t, SNRI:t, trisykliset masennuslääkkeet tai triptaanit), serotoniinin metaboliaa heikentävien lääkkeiden, kuten MAO:n estäjien, tai psykoosilääkkeiden tai muiden dopamiiniantagonistien tai buprenorfiinin kanssa, jotka saattavat vaikuttaa serotonergisiin välittäjäainejärjestelmiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Jos duloksetiinin ja muiden serotonergisten lääkkeiden, jotka voivat vaikuttaa serotonergisiin ja/tai dopaminergisiin välittäjäainejärjestelmiin, yhtäaikainen käyttö on kliinisesti perusteltua, pitää potilasta seurata huolellisesti etenkin hoidon alussa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireisiin voi kuulua psyykkisen tilan muutoksia (kuten agitaatio, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston epävakaas (kuten takykardia, epävakaas verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeamat (kuten hyperrefleksia, koordinaatiokyvyn heikkeneminen) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Mäkikuisma

Haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin, jos Loxentiaa käytetään samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Mydriaasi

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu mydriaasia, joten duloksetiinia tulee määrätä varoen potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys

Duloksetiinin käyttöön on joillakin potilailla liittynyt verenpaineen nousua ja kliinisesti merkitsevää hypertensiota. Tämä saattaa johtua duloksetiinin noradrenergisesta vaikutuksesta. Hypertensiivistä kriisiä on raportoitu duloksetiinin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, joilla on jo kohonnut verenpaine. Siitä syystä potilaille, joilla tiedetään olevan hypertensio ja/tai jokin sydänsairaus, suositellaan verenpaineen seuranta erityisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Varovaisuutta tulee noudattaa duloksetiinin käytössä potilaille, joiden vointi saattaa vaarantua kohonneen sydämen lyöntitiheyden tai verenpaineen nousun seurauksena. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa sen metaboliaan (ks. kohta 4.5). Duloksetiiniannoksen pienentämistä tai asteittaista hoidon lopettamista tulee harkita potilailla, joiden verenpaine pysyy korkealla hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Duloksetiinihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden verenpaine ei ole tasapainossa (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman duloksetiinipitoisuuden suurenemista esiintyy potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat hemodialyysihoidoa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, ks. kohta 4.3. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.2.

Verenvuoto

Verenvuotoa, kuten mustelmanmuodostusta, purppuraa ja suolistovuotoja, on ilmoitettu selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), myös duloksetiinin, käytön yhteydessä. Duloksetiini saattaa suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (katso kohta 4.6). Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät veren hyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita verihutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. tulehduskipulääkkeet [NSAID-lääkkeet] tai asetyylisalisyylihappo [ASA]) sekä potilailla, joilla tiedetään olevan verenvuototaipumus.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä, etenkin jos hoito lopetetaan äkillisesti (katso kohta 4.8). Kliinisessä tutkimuksessa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittatapahtumia esiintyi duloksetiinihoidossa olleista potilaista noin 44 %:lla ja potilaista, jotka olivat saaneet lumelääkettä, 24 %:lla.

Riski vieroitusoireisiin SSRI:n ja SNRI:n yhteydessä saattaa riippua monista tekijöistä sisältäen hoidon keston ja annoksen sekä annoksen pienentämisnopeuden. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4.8. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla oireet saattavat olla vaikea-asteisia. Ne yleensä ilmaantuvat muutamien ensimmäisten päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Tällaisia oireita on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, jotka ovat tahattomasti jättäneet lääkkeen ottamatta. Yleensä nämä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti 2 viikon sisällä, vaikka jollain yksilöllä ne saattavat pitkittyä (2–3 kuukautta tai enemmän). Siksi on järkevää, että duloksetiinia vähennetään asteittain hoidon lopettamisen yhteydessä vähintään kahden viikon ajan potilaan tarpeet huomioiden (ks. kohta 4.2).

Hyponatremia

Duloksetiinin annon yhteydessä on ilmoitettu hyponatremiaa, joissakin tapauksissa seerumin natriumpitoisuus on ollut alle 110 mmol/l. Hyponatremia voi johtua antidiureettisen hormonin epäasiallisenmukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH). Suurin osa ilmoitetuista hyponatremiatapauksista oli iäkkäillä, etenkin jos potilaalla oli hiljattain nestetasapainon häiriö tai tila, joka voi johtaa nestetasapainon häiriöön. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on lisääntynyt hyponatremian riski, kuten iäkkäillä, kirroosipotilailla tai potilailla, joilla on nestevajaus tai diureetteja käyttävillä potilailla.

Masennus, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Vaikka masennuksen hoito ei ole Loxentian käyttöaiheena, sen sisältämää vaikuttavaa ainetta (duloksetiini) on olemassa myös masennuslääkkeenä. Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa. Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloittamista, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista, kliinisistä masennuslääketutkimuksista psykiatristen häiriöiden hoidossa osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Lääkäreiden tulee rohkaista potilaita kertomaan heille mitä hyvänsä tai milloin tahansa kokemiaan ahdistavia ajatuksia ja tunteita tai masennuksen oireita. Jos potilaalle kehittyy Loxentia-hoidon aikana agitaatiota tai masennuksen oireita, alan erikoislääkäriä tulisi konsultoida, koska masennus on vakava sairaus. Jos päätetään aloittaa masennuslääkehoito, suositellaan Loxentia-lääkityksen asteittaista lopettamista (ks. kohta 4.2).

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Loxentiaa ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeillä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Lääkkeet, jotka sisältävät duloksetiinia

Duloksetiinia käytetään eri kauppanimellä monissa indikaatioissa (perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu, vaikeat masennustilat, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja ponnistusinkontinenssi). Useamman kuin yhden duloksetiini-ainemäärän samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit

Duloksetiin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksavaurioita, mukaan lukien maksaentsyymiarvojen vaikeaa suurenemista (> 10 kertaa normaaliarvon ylärajan ylittävät arvot), hepatiittia ja keltaisuutta (ks. kohta 4.8). Näistä tapahtumista valtaosa ilmeni ensimmäisten kuukausien aikana lääkehoidon aloittamisen jälkeen. Maksavauriot olivat etupäässä hepatosellulaarisia. Duloksetiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka käyttävät muita maksaan haitallisesti vaikuttavia lääkkeitä.

Akatisia/psykomotorinen levottomuus

Duloksetiin käyttö on yhdistetty akatisian kehittymiseen, jota luonnehtii subjektiivisesti epämiellyttävä tai häiritsevä rauhattomuus ja tarve liikkua ja usein lisäksi kykenemättömyys istua tai seistä paikallaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyy tällaisia oireita, annoksen nostaminen voi olla haitallista.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Sakkaroosi

Loxentia sisältää sakkaroosia. Tämä lääke ei sovi potilaalle, jolla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasiin vajaumus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät): Serotoniinioireyhtymäriskin vuoksi duloksetiinia ei tule käyttää samanaikaisesti epäselektiivisten, irreversiibelien monoamiinioksidaasin estäjien kanssa eikä ennen kuin on kulunut vähintään 14 vuorokautta MAO:n estäjähoidon lopettamisesta. Duloksetiin puoliintumisajan perusteella tulee Loxentian käytön lopettamisen ja MAO:n estäjähoidon aloittamisen välillä pitää vähintään 5 vuorokauden tauko (ks. kohta 4.3).

Loxentian ja selektiivisten reversiibelien MAO:n estäjien, kuten moklobemidin, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Antibiootti linetsolidi on reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä, jota ei pitäisi antaa potilaille, joita hoidetaan Loxentialla (ks. kohta 4.4).

CYP1A2:n estäjät: CYP1A2 osallistuu duloksetiin metaboliaan, joten voimakkaan CYP1A2:n estäjän samanaikainen käyttö Loxentian kanssa johtaa todennäköisesti duloksetiinipitoisuuden suurenemiseen. Voimakas CYP1A2:n estäjä fluvoksamiini (100 mg kerran vuorokaudessa) pienensi duloksetiin näennäistä puhdistumaa plasmassa noin 77 % ja nosti altistuksen (AUC_{0-1}) 6-kertaiseksi. Siksi Loxentiaa ei tulisi antaa samanaikaisesti voimakkaan CYP1A2:n estäjän, kuten fluvoksamiinin, kanssa (ks. kohta 4.3).

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet: Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Loxentian kanssa käytetään samanaikaisesti muita keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä tai aineita, mukaan lukien alkoholi ja sedatiivit (esim. bentsodiatsepiinit, opiaatit, psykoosilääkkeet, fenobarbitaali, sedatiiviset antihistamiinit).

Serotonergiset lääkkeet: Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä ja serotonergisiä lääkkeitä samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvoin serotoniinioireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Loxentiaa samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden (kuten SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden), trisyklisen masennuslääkkeiden (kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin), MAO:n estäjien (kuten moklobemidin tai linetsolidin), mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), triptaanien, buprenorfiinin, tramadolien, petidiinin tai tryptofaanin kanssa (ks. kohta 4.4).

Duloksetiin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) farmakokinetiikassa ei tapahtunut merkitseviä muutoksia samanaikaisen duloksetiinin käytön (60 mg kahdesti vuorokaudessa) yhteydessä.

CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Duloksetiini on keskivahva CYP2D6:n estäjä. Kun duloksetiinia annettiin annoksella 60 mg kahdesti päivässä yhdessä desipramiinin (CYP2D6-entsyymin substraatti) kerta-annoksen kanssa, kasvoi desipramiinin AUC kolminkertaiseksi. Samanaikainen duloksetiinin (40 mg kahdesti vuorokaudessa) anto suurentaa tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) AUC-arvoa vakaassa tilassa 71 %, mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksimetaboliitin farmakokinetiikkaan, eikä duloksetiiniannoksen säätöä suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Loxentia-valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti pääsääntöisesti CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvia lääkkeitä (risperidoni, trisykliset masennuslääkkeet, kuten nortriptyliini, amitriptyliini ja imipramiini) etenkin, jos niiden terapeuttinen leveys on kapea (kuten flekainidi, propafenoni ja metoprololi).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ja muut steroidit: *In vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, ettei duloksetiini indusoi näitä lääkkeitä pääosin metaboloivan CYP3A-entsyymin katalyyttistä vaikutusta. Erityisiä *in vivo* -lääkeyhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Verenhiytymistä ja verihutaleiden aggregaatiota ehkäisevät aineet: Farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta johtuvan verenvuotovaaran mahdollisen lisääntymisen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä oraalisten antikoagulanttien tai verihutaleiden aggregaatiota ehkäisevien aineiden kanssa. INR-arvojen suurenemista on raportoitu, kun potilaat saivat duloksetiinia yhdessä varfariinin kanssa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisen farmakologian tutkimuksessa duloksetiinin ja varfariinin samanaikainen anto ei vakaassa tilassa kuitenkaan aiheuttanut lähtötasoon verrattuna merkitsevää muutosta INR-arvossa eikä R- tai S-varfariinin farmakokinetiikassa.

Duloksetiiniin kohdistuvia lääkeyhteisvaikutuksia

Antasidit ja H₂-salpaajat: 40 mg duloksetiinia oraalisesti samanaikaisesti alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien tai famotidiinin kanssa ei vaikuttanut merkitsevästi duloksetiinin imeytymisnopeuteen eikä imeytymisen määrään.

CYP1A2:n induorit: Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että tupakoivilla henkilöillä plasman duloksetiinipitoisuudet ovat lähes 50 % pienemmät verrattuna tupakoimattomiin henkilöihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa duloksetiinilla ei ollut vaikutusta urosten hedelmällisyyteen ja vaikutukset naaraisiin olivat selviä vain annoksilla, jotka aiheuttivat emolle toksisuutta.

Raskaus

Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, kun duloksetiinin systeemisen altistuksen taso (AUC) oli alhaisempi kuin maksimaalinen kliininen altistus (ks. kohta 5.3).

Kahden laajan havaintotutkimuksen perusteella ei ole viitteitä yleisesti kasvaneesta merkittävien epämuodostumien (major congenital malformation) riskistä. Toinen tutkimus tehtiin Yhdysvalloissa, ja siinä duloksetiinille altistui 2 500 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana; toinen tutkimus tehtiin EU:ssa, ja siinä 1 500 altistui duloksetiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Yksityiskohtainen epämuodostumien, kuten sydämen epämuodostumien, analyysi ei tuottanut ratkaisevia tuloksia.

EU:ssa tehdyssä tutkimuksessa äidin duloksetiinialtistukseen raskauden myöhäisessä vaiheessa (milloin tahansa 20 raskausviikon jälkeen syntymään asti) liittyi kasvanut ennenaikaisen syntymän riski (vähemmän kuin kaksinkertainen, vastaten noin 6 ennen aikaista synnytystä lisää 100

duloksetiinilla raskauden loppuvaiheessa hoidettua naista kohden). Suurin osa synnytyksistä tapahtui raskausviikkojen 35 ja 36 välillä. Tätä yhteyttä ei havaittu Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa.

Yhdysvalloista saatujen havaintotietojen perusteella on näyttöä siitä, että synnytyksen jälkeisen verenvuodon riski on suurentunut (vähemmän kuin kaksinkertaiseksi) synnytyksestä edeltäneen kuukauden aikana tapahtuneen duloksetiinialtistuksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN, persistent pulmonary hypertension in the newborn). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja SNRI-lääkkeiden käytön välillä, niin mahdollista riskiä ei voida sulkea pois duloksetiinin käytön yhteydessä, ottaen huomioon sen vaikutusmekanismiin (serotoniinin takaisinoton esto).

Kuten muidenkin serotoninergeisten lääkeaineiden kohdalla, vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita, jos äiti on käyttänyt duloksetiinia raskauden loppuvaiheessa. Duloksetiinilla havaittuja vieroitusoireita voivat olla hypotonia, vapina, tärinä, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja kouristuskohtaukset. Suurin osa tapauksista on ollut joko välittömästi syntymän jälkeen tai muutaman päivän sisällä syntymästä.

Loxentiaa ei tule käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva vaara. Potilasta tulee neuvoa kertomaan lääkärille, jos hän tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta hoidon aikana.

Imetys

Kun tutkittiin ihmisen rintamaitoa 6 potilaalta, jotka eivät imettäneet lapsiaan, todettiin duloksetiinin erittyvän hyvin heikosti ihmisen rintamaitoon. Arvioitu päivittäinen imeväisen annos (mg/kg) on noin 0,14 % äidin annoksesta (ks. kohta 5.2). Loxentian käyttöä imetyksen aikana ei suositella, koska tietoa duloksetiinin turvallisuudesta pikkulapsille ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia kyvystä ajaa autoa tai käyttää koneita ei ole tehty. Loxentian käyttöön voi liittyä sedaatiota ja huimausta. Potilaita tulee kehottaa välttämään mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajoa ja koneiden käyttöä, jos heillä on esiintynyt sedaatiota tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ponnistusinkontinenssia (SUI) ja muita alempia virtsateiden häiriöitä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa duloksetiinille yleisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia olivat pahoinvointi, suun kuivuminen, uupumus ja ummetus. Neljän 12 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun kliinisen tutkimuksen (958 potilasta sai duloksetiinia ja 955 lumelääkettä) analyysi osoitti ilmoitettujen haittatapahtumien ilmaantuvan tyypillisesti ensimmäisen hoitoviikon aikana. Valtaosa yleisimmistä haittatapahtumista oli kuitenkin lieviä tai kohtalaisia ja hävisi 30 vuorokaudessa ilmaantumisesta (esim. pahoinvointi).

b. Haittavaikutustaulukko

Spontaanisti ilmoitetut sekä lumekontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista kerätyt haittavaikutukset ovat taulukossa 1.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Arvioitu esiintymistiheys: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>				
		Kurkunpääntulehdus		
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
		Yliherkkyys	Anafylaksi	
<i>Umpieritys</i>				
		Kilpirauhasen vajaatoiminta		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	Ruokahalun heikentyminen	Kuivuminen	Hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetespotilailla), hyponatremia, SIADH ⁶	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
	Unettomuus, agitaatio, sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen, ahdistuneisuus, unihäiriö	Hampaiden narskut, desorientaatio, apatia, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet	Itsemurhakäyttäytyminen ^{5,6} , itsemurha-ajatukset ^{5,7} , mania ⁶ , hallusinaatiot, aggressio ja viha ^{4,6}	
<i>Hermosto</i>				
	Päänsärky, heitehuimaus, letargia, uneliaisuus, vapina, parestesia	Hermostuneisuus, keskittymishäiriö, makuaistin häiriö, huono unenlaatu	Serotoniini-oireyhtymä ⁶ , kouristukset ^{1,6} , myoklonus, akatisia ⁶ , psykomotorinen levottomuus ⁶ , ekstrapyramidaalioireet ⁶ , dyskinesia, levottomat jalat -oireyhtymä	
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi, näön heikkeneminen, silmien kuivuminen	Glaukooma	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
	Kiertohuimaus	Korvien soiminen ¹ , korvakipu		
<i>Sydän</i>				
		Sydämentykytys, takykardia	Supraventrikulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä ⁶	
<i>Verisuonisto</i>				
	Hypertensio ^{3,7} , kuumotus	Pyörtyminen ² , kohonnut verenpaine ³	Hypertensiivinen kriisi ³ , ortostaattinen hypotensio ² , ääreisosien kylmyys	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
		Haukottelu	Kurkun kireys, nenäverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus ¹⁰ Eosinofiilinen keuhkkokuume ⁶	

<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus	Ripuli, vatsakipu, oksentelu, dyspepsia	Suolistoverenvuoto ⁷ , gastroenteriitti, stomatiitti, röyhtäily, gastriitti, dysfagia, ilmavaivat, pahanhajuinen hengitys	Veriuloste, mikroskooppinen koliitti ⁹	
<i>Maksa ja sappi</i>				
		Hepatiitti ³ , kohonnut maksaentsyymit (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi), akuutti maksavaurio	Maksan vajaatoiminta ⁶ , keltaisuus ⁶	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Lisääntynyt hikoilu	Ihottuma, yöhikoilu, urtikaria, kontaktidermatiitti, kylmänhiki, lisääntynyt mustelmataipumus	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶ , angioneuroottinen edeema ⁶ , valoyliherkkyysoireet	Ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
		Tuki- ja liikuntaelinkipu, lihaskireys, lihaskouristus, leukalukko	Lihasnäkökykset	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
		Virtsaamisen aloittamisvaikeudet, dysuria, tiheentynyt virtsaamistarve yöllä, tiheentynyt virtsaaminen, poikkeava virtsanhaju	Virtsaampi ⁶ , runsasvirtsaisuus, virtsasuihkun heikentyminen	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
		Gynekologinen verenvuoto, vaihdevuosisoireet	Kuukautishäiriöt, galaktorrea, hyperprolaktinemia, synnytyksenjälkeinen verenvuoto ⁶	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
Uupumus	Astenia, vilunväristykset	Rintakipu ⁷ , kaatuilu ⁸ , outo olo, kylmän tuntemukset, jano, huonovointisuus, kuumen	Kävelyhäiriö	

	tuntemukset		
<i>Tutkimukset</i>			
	Painonlasku, painonnousu, suurentunut veren kolesteroli, veren kreatiini-kinasiin nousu	Suurentunut veren kaliumarvo	

1. Kouristuksia ja korvien soimista on ilmoitettu myös hoidon lopettamisen jälkeen.
2. Ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa.
3. Ks. kohta 4.4.
4. Aggressiota ja vihaa on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa ja hoidon lopettamisen jälkeen.
5. Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
6. Arvioitu esiintyvyys kauppaantulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista, joita ei havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.
7. Ei tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen nähden.
8. Kaatuilu oli yleisempää iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla).
9. Arvioitu esiintyvyys perustuen kaikkeen kliiniseen tutkimustietoon.
10. Arvioitu yleisyys perustuu lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Duloksetiinin lopettaminen (erityisesti, kun se on äkillistä) johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat heitehuimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia tai sähköiskua muistuttavat tuntemukset etenkin päässä), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), uupumus, uneliaisuus, agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentaminen, vapina, päänsärky, lihaskipu, ärtyvyys, ripuli, lisääntynyt hikoilu ja kiertoahuimaus.

SSRI- ja SNRI-lääkkeillä nämä tapahtumat ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja itsestään rajoittuvia, kuitenkin joillakin potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkittyneitä. Näin ollen, kun duloksetiinihoito ei ole enää tarpeellinen, suositellaan hoidon asteittaista lopettamista annosta pienentämällä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Duloksetiinihoitoa saaneiden potilaiden QT_c-aika ei eronnut lumelääkettä saaneiden potilaiden QT_c-ajasta. Duloksetiinia saaneiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä kliinisesti merkitseviä eroja ei liioin havaittu seuraavissa EKG-muuttujissa: QT, PR, QRS ja QT_cB.

Diabeettista neuropatiakipua sairastavien potilaiden 12 viikkoa kestäneissä (akuutti faasi) kolmessa kliinisessä lääketutkimuksessa todettiin pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä paastoverensokeriarvon suureneminen duloksetiinilla hoidetuilla potilailla. HbA_{1c} oli vakaa sekä duloksetiinilla hoidetuilla potilailla että lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Jatkotutkimusvaiheessa, joka kesti pisimmillään 52 viikkoa, HbA_{1c} kasvoi sekä duloksetiini- että rutiinihoitoryhmissä, mutta kasvu oli keskimäärin 0,3 % suurempaa duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä. Duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä oli myös pientä kasvua paastoverensokerissa ja kokonaiskolesterolissa, kun taas vastaavissa laboratoriotuloksissa oli havaittavissa lievää laskua rutiinihoitoryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia, joissa duloksetiiniannos oli 5 400 mg (yksin tai yhdistettynä muihin lääkkeisiin) on ilmoitettu. Joitakin kuolemantapauksia on todettu, etupäässä yliannostuksissa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, mutta myös duloksetiinia yksin käytettäessä annoksen ollessa noin 1 000 mg. Yliannostuksen (duloksetiini yksin tai yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa) merkkeinä ja oireina olivat uneliaisuus, kooma, serotoniinioireyhtymä, kouristuskohtaukset, oksentelu ja takykardia.

Duloksetiinille ei tiedetä spesifistä antidoottia, mutta serotoniinioireyhtymän yhteydessä erityistä hoitoa (kuten esimerkiksi syproheptadiini ja/tai lämpötilakontrolli) voidaan harkita. Hengitysteiden avoinna pysyminen tulee varmistaa. Sydämen toiminnan ja muiden vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan. Mahahuuhtelusta voi olla hyötyä, jos se tehdään pian lääkkeen ottamisen jälkeen tai oireisille potilaille. Aktiivihiielen antamisesta voi olla hyötyä imeytymisen rajoittamisessa. Duloksetiinin jakautumistilavuus on suuri, eikä tehostetusta diureesista, hemoperfuusiosta tai verenvaihdosta todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX21.

Vaikutusmekanismi

Duloksetiini on sekä serotoniinin (5-HT) että noradrenaliinin (NA) takaisinoton estäjä. Se on myös heikko dopamiinin takaisinoton estäjä, jolla ei ole merkittävää affiniteettia histaminergisiin, dopaminergisiin, kolinergisiin eikä adrenergisiin reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläintutkimuksissa kohonneet 5-HT:n ja noradrenaliinin tasot selkäytimen sakraaliosassa lisäsivät virtsaputken tonusta voimistamalla pudendaalihieron stimuloivaa vaikutusta virtsarakon poikkijuo vaisessa sulkiamekanismeissa ainoastaan virtsan pidättämisen ajaksi. Naisilla samankaltaisen mekanismin uskotaan voimistavan virtsaputken sulkeutumista virtsan kertymisen ja fyysisen rasituksen aikana. Tämä selittäisi duloksetiinin tehon naispotilailla ponnistusinkontinenssin hoidossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Duloksetiinin tehoa ponnistusinkontinenssin hoidossa annoksella 40 mg x 2/vrk on tutkittu neljässä lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin satunnaistettiin 1 913 ponnistusinkontinenssia sairastanutta naista (22–83 v); heistä 958 satunnaistettiin saamaan duloksetiinia ja 955 lumelääkettä. Ensimmäisiä tehon mittareita olivat potilaspäiväkirjatielisiin perustuva inkontinenssiepisodien yleisyys (Incontinence Episode Frequency, IEF) sekä inkontinenssia koskevan elämänlaatukyselyn (Incontinence specific quality of life questionnaire, I-QOL) pisteet.

Inkontinenssiepisodien yleisyys: Kaikissa neljässä tutkimuksessa duloksetiiniryhmässä inkontinenssiepisodien yleisyyden mediaani pieneni vähintään 50 %:lla ja lumelääkeryhmässä pienenemisaste oli 33 %. Erot havaittiin jokaisella käyntikerralla; 4 viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 54 % ja lumelääke 22 %), 8 viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 52 % ja lumelääke 29 %) ja 12 viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 52 % ja lumelääke 33 %).

Lisätutkimuksessa, joka koski pelkästään vaikeaa ponnistusinkontinenssia sairastaneita potilaita, kaikki duloksetiinilla saavutetut hoitovasteet ilmaantuivat 2 viikon kuluessa.

Duloksetiinin tehoa on arvioitu pisimmillään 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. Duloksetiinin kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei ole osoitettu naisilla, joilla on lievä ponnistusinkontinenssi, jonka määritelmä satunnaistetuissa tutkimuksissa oli

alle 14 inkontinenssiepisodia viikossa. Saattaa olla, ettei näillä naisilla ole Loxentiasta enempää hyötyä kuin mitä saadaan muiden konservatiivisempien käyttäytymiseen liittyvien hoitotoimien avulla.

Elämänlaatu: Inkontinenssiin liittyvää elämänlaatua (I-QOL) mittaavan kyselyn pisteet paranivat merkittävästi duloksetiiniiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (parannus pisteinä 9,2 vs. 5,9, $p < 0,001$). PGI-mittarilla mitattuna (Patient Global Impression of Improvement) merkittävästi useampi nainen katsoi duloksetiinin parantaneen heidän ponnistusinkontinenssioireitaan verrattuna lumelääkettä saaneisiin naisiin (64,6 % vs. 50,1 %, $p < 0,001$).

Loxentia ja aiempi kontinenssileikkaus: Rajallisen tiedon perusteella duloksetiinin hyödyt eivät ole vähäisempiä ponnistusinkontinenssia sairastavilla naispotilailla, joille on ennen lääkityksen aloittamista tehty kontinenssileikkaus.

Loxentia ja lantionpohjan lihaksiston harjoitukset (PFMT, pelvic floor muscle training): 12 viikkoa kestäneessä sokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa inkontinenssiepisodioiden yleisyys väheni enemmän duloksetiinihoitoa saaneilla kuin lumelääkettä tai pelkkää PFMT-hoitoa saaneilla. Yhdistelmähoidolla (duloksetiini + PFMT) saatiin parempia tuloksia vaipankäytön ja inkontinenssi-spesifisten elämänlaatumittarien suhteen kuin pelkällä duloksetiinihoidolla tai lantionpohjan lihasharjoituksilla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset duloksetiini valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien ponnistusinkontinenssin hoidossa. Ks. kohta 4.2, ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Duloksetiinilla on yksi enantiomeeri. Duloksetiini metaboloituu laajasti hapettavien entsyymien vaikutuksesta (CYP1A2 ja polymorfinen CYP2D6) sekä myöhemmin konjugoitumalla. Duloksetiinin farmakokineetiikassa on suuria yksilöiden välisiä eroja (yleensä 50–60 %) johtuen osaksi sukupuolesta, iästä, tupakoinnista ja CYP2D6-metaboloijaominaisuuksista.

Imeytyminen

Duloksetiini imeytyy hyvin oraalisen annon jälkeen, ja C_{\max} saavutetaan 6 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Suun kautta annetun duloksetiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 32–80 % (keskiarvo 50 %). Ruoan nauttiminen viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamista 6 tunnista 10 tuntiin ja vähentää imeytymistä marginaalisesti (noin 11 %). Näillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä.

Jakautuminen

Duloksetiini sitoutuu noin 96-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Duloksetiini sitoutuu sekä albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Duloksetiini metaboloituu laajasti, ja metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Sekä CYP2D6 että CYP1A2 katalysoivat kahden päämetaboliitin (4-hydroksiduloksetiinin glukuronidikonjugaatti ja 5-hydroksi-6-metoksiduloksetiinin sulfaattikonjugaatti) muodostusta. *In vitro* -tutkimusten perusteella duloksetiinin metaboliiteilla ei ole verenkierrossa farmakologista vaikutusta. Duloksetiinin farmakokineetiikkaa ei ole erityisesti tutkittu potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia. Rajallisesti saatavilla olevan tiedon mukaan duloksetiinin pitoisuudet plasmassa ovat korkeammat näillä potilailla kuin muilla.

Eliminaatio

Duloksetiinin eliminaation puoliintumisaika on vaihdellen 8 tunnista 17 tuntiin (keskiarvo 12 tuntia). Laskimoon annetun duloksetiinin puhdistuma plasmassa on 22–46 l/h (keskiarvo 36 l/h). Oraalisesti annetun duloksetiinin näennäinen puhdistuma plasmassa on 33–261 l/h (keskiarvo 101 l/h).

Erityiset potilasryhmät

Sukupuoli: Miesten ja naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (näennäinen puhdistuma plasmassa on naisilla noin 50 % pienempi). Puhdistuma-asteen päällekkäisyyksien perusteella naisilla ei tarvitse käyttää pienempää annosta sukupuolesta johtuvien farmakokineettisten erojen takia.

Ikä: Nuorten ja iäkkäiden (≥ 65 vuotta) naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (iäkkäillä AUC-arvo on noin 25 % suurempi ja puoliintumisaika noin 25 % pidempi), mutta nämä erot eivät ole niin suuria, että annosta tulisi niiden perusteella säätää. Varovaisuuden noudattamista iäkkäiden hoidossa suositellaan yleisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta: Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) ja jotka saivat dialyysihoitoa, duloksetiin C_{\max} - ja AUC-arvot olivat kaksinkertaiset terveisiin verrattuna. Tiedot duloksetiin farmakokinetiikasta ovat vähäisiä potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta: Kohtalaisen vaikea maksasairaus (Child-Pugh-luokka B) vaikutti duloksetiin farmakokinetiikkaan. Terveisiin verrattuna potilailla, joilla oli kohtalaisen vaikea maksasairaus, duloksetiin näennäinen puhdistuma plasmassa oli 79 % pienempi, näennäinen terminaalinen puoliintumisaika 2,3 kertaa pidempi ja AUC-arvo 3,7 kertaa suurempi. Duloksetiin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Imettävät äidit: Duloksetiin farmakokinetiikkaa elimistössä tutkittiin 6 imettävällä naisella, vähintään 12 viikkoa synnytyksen jälkeen. Duloksetiini on todettavissa ihmisen rintamaidossa, ja vakaan tilan pitoisuudet rintamaidossa ovat suunnilleen neljäsosa plasmassa olevasta pitoisuudesta. Duloksetiin määrä rintamaidossa on suunnilleen 7 mikrog/päivä, kun annos on 40 mg kahdesti päivässä. Imetys ei vaikuttanut duloksetiin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Duloksetiini ei ollut tavanomaisissa kokeissa genotoksinen, eikä se ollut karsinogeeninen rotilla. Karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin rotalla monitumaisia soluja maksassa ilman muita histopatologisia muutoksia. Taustalla olevaa mekanismia ja kliinistä merkitystä ei tiedetä. Naarashiirillä, jotka saivat duloksetiinia 2 vuoden ajan, havaittiin hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntyneen vain niillä, joilla annos oli suuri (144 mg/kg/vrk). Näiden oletettiin kuitenkin johtuneen maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiosta. Ei tiedetä, onko näillä hiiriä koskevilla tutkimustuloksilla merkitystä ihmisen kannalta. Naarasrotilla, jotka saivat duloksetiinia ennen parittelua ja varhaistiineyttä ja näiden aikana, havaittiin emolla ruoankulutuksen ja painon vähentyneen, estrussyklin häiriintyneen, elävänä syntyneiden poikasten lukumäärän ja eloonjäämisen vähentyneen ja kasvun heikentyneen, kun systeemisen altistustason arvioitiin olevan enintään maksimaalinen kliininen altistus (AUC). Kanilla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa havaittiin korkeampi ilmaantuvuus sydämeen ja verisuoniin sekä luustoon liittyvissä epämuodostumissa, kun systeemisen altistuksen taso oli alle maksimaalisen kliinisen altistuksen (AUC). Epämuodostumia ei havaittu toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin duloksetiinin eri suolaa isompana annoksena. Pre- ja postnataalisessa toksisuustutkimuksessa rotalla duloksetiini aiheutti haitallisia vaikutuksia käyttäytymiseen poikasilla systeemisen altistustasojen ollessa alle suurimman kliinisen altistuksen (AUC).

Tutkimukset nuorilla rotilla paljastivat ohimenevää vaikutusta hermokäyttäytymiseen, kuten myös merkittävää laskua painossa ja ruoankulutuksessa, maksaentsyymien induktiossa ja hepatosellulaaristen solurakkuloiden muodostumisessa tasolla 45 mg/kg/vrk. Yleinen duloksetiin toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli samankaltainen kuin aikuisilla rotilla. Altistustason, jolla haittavaikutuksia ei voitu havaita (NOAEL), määritettiin olevan 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Sokeripallot (sakkarooosi, maissitärkkelys)

Hypromelloosi 6 cP

Sakkarooosi

Hypromelloosiftalaatti

Talkki

Trietyylisitraatti

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Indigotiini (E132)

Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 40 mg:n kapseleissa

Punainen rautaoksidi (E172) – vain 40 mg:n kapseleissa

Muste (shellakka, musta rautaoksidi [E172])

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaukset (OPA/Al[HDPE/PE + kalsiumoksidikuivausaine/HDPE] –kalvo – Al/PE-kalvo): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 ja 100 kovaa enterokapselia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 32577

40 mg: 32578

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.06.2015

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 17.02.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.1.2022

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Loxentia 20 mg hårda enterokapslar
Loxentia 40 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård enterokapsel

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.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Loxentia är indicerat för vuxna.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

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

Särskilda populationer

Äldre

Försiktighet bör iaktas vid behandling av äldre patienter.

Utsättning av behandling

Åbrupt 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 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.

Leversjukdom med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Mani och kramper

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 neurotransmittersystemet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

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.

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 iaktas när duloxetin förskrivs till patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller patienter med risk för akut glaukom med trång kammarvinkel.

Blodtryck och hjärtfrekvens

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

Nedsatt njurfunktion

Förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin förekommer hos patienter 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 försämrade njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Blödningar

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

Utsättning av behandling

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 44 % av patienterna som behandlades med duloxetin jämfört med 24 % 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).

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 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. Patienter som tidigare visat suicidalitet eller de som visar påtagliga självmordstankar före behandling har högre risk för självmordstankar eller självmordsbeteende och bör noggrant övervakas under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier med antidepressiva läkemedel för psykiatriska sjukdomar visade att en ökad risk för självmordsbeteende förelåg med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter under 25 år.

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

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 (se avsnitt 4.8). De flesta fallen inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna var övervägande hepatocellulära. Duloxetin skall användas med försiktighet hos patienter som behandlas med andra läkemedel som kan ge leverskador.

Akatisi/psykomotorisk oro

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

Sexuell dysfunktion

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

Sackaros

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Samtidig användning av Loxentia 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 Loxentia (se avsnitt 4.4).

Hämmare av CYP1A2: Eftersom CYP1A2 är involverat i metabolismen 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 AUC₀₋₆ 6-faldigt. Loxentia skall därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin (se avsnitt 4.3).

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 (se avsnitt 4.4).

Effekter av duloxetin på andra läkemedel

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

Läkemedel som metaboliseras av CYP2D6: Duloxetin hämmar CYP2D6 till viss grad. När 60 mg duloxetin gavs två gånger dagligen samtidigt med en enkeldos av desipramin, ett CYP2D6 substrat, ökade AUC för desipramin trefaldigt. Samtidig administrering av duloxetin (40 mg två gånger dagligen) ökar AUC för tolterodin vid steady state (2 mg två gånger dagligen) med 71 % men påverkar inte farmakokinetiken hos dess aktiva 5-hydroximetabolit. Någon dosjustering rekommenderas därför inte. Försiktighet rekommenderas när 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 trombocyttaggregationshämmande medel: Försiktighet bör iakttas när duloxetin ges samtidigt med orala antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och 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.

Graviditet

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

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

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

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

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

Liksom för andra serotonerga läkemedel kan utsättningsymtom förekomma hos nyfödda vars mödrar använt duloxetin i slutet av graviditeten. Utsättningsymtom 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 (se avsnitt 5.2). Eftersom säkerheten av duloxetin på barn är okänd rekommenderas inte Loxentia under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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.

4.8 Biverkningar

a. Summering av säkerhetsprofilen

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

b. Summering av biverkningar i tabellform

Tabell 1 upptar spontant rapporterade biverkningar och biverkningar som observerats i placebokontrollerade kliniska 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>				
		Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion	
<i>Endokrina systemet</i>				
		Hypotyreos		
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Aptitnedsättning	Dehydrering	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter) Hyponatremi SIADH ⁶	
<i>Psykiska störningar</i>				
	Sömnlöshet Agitation Minskad libido Ångest	Bruxism Desorientering Apati Onormal orgasm	Självmondsbeteende ^{5,6} Självmondstankar ^{5,7} Mani ⁶	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
	Sömnstörningar	Onormala drömmar	Hallucinationer Aggression och vrede ^{4,6}	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
	Huvudvärk Yrsel Letargi Somnolens Tremor Parestesier	Oro Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dålig sömn	Serotonergt syndrom ⁶ Krampanfall ^{1,6} Myoklonus Akatisi ⁶ Psykomotorisk oro ⁶ Extrapyramidala symtom ⁶ Dyskinesi Restless legs	
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn Torra ögon	Glaukom	
<i>Öron och balansorgan</i>				
	Svindel	Tinnitus ¹ Öronsmärta		
<i>Hjärtat</i>				
		Hjärtklappning Takykardi	Supraventrikulär arytm, huvudsakligen förmaksflimmer ⁶	
<i>Blodkärl</i>				
	Hypertoni ^{3,7} Rodnad	Synkope ² Blodtrycksökning ³	Hypertonisk kris ³ Ortostatisk hypotoni ² Extremitetskyla	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
		Gäspningar	Svullnad i svalget Näsblödning Interstitiell lungsjukdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶	
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående Muntorrhet Förstoppning	Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi	Gastrointestinal blödning ⁷ Gastroenterit Stomatit Rapningar Gastrit Dysfagi Flatulens Dålig andedräkt	Hematochezi Mikroskopisk kolit ⁹	
<i>Lever och gallvägar</i>				
		Hepatit ³ Förhöjda leverenzymvärden	Leversvikt ⁶ Gulsot ⁶	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
		(ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Ökad svettning	Utslag Nattsvettning Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvettning Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioneurotiskt ödem ⁶ Fotosensitivitets- reaktioner	Kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
		Muskuloskeletal smärta Muskelspanning Muskelkramp Trismus	Muskelryckningar	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Blåstömnings- svårigheter Dysuri Nykturi Pollakiuri Avvikande urinlukt	Urinretention ⁶ Polyuri Minskat urinflöde	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
		Gynekologisk blödning Menopausala symtom	Menstruations- störningar Galaktorré Hyperprolaktinemi Postpartum- blödning ⁶	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
Trötthet	Asteni Frossa	Bröstmärta ⁷ Ökad fallrisk ⁸ Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Sjukdomskänsla Känna sig varm	Gångrubbing	
<i>Undersökningar</i>				
		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 avsnitt 4.4.

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

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

6. Beräknad frekvens av biverkningar efter att läkemedlet börjat marknadsföras; ej observerade i placebo-kontrollerade kliniska prövningar.
7. Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.
8. Ökad fallrisk var vanligare hos äldre (≥ 65 års ålder).
9. Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar.
10. Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar.

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, sömnlighet, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, tremor, huvudvärk, myalgi, irritabilitet, diarré, kraftiga svettningar och svindel är de vanligast rapporterade biverkningarna.

Vanligtvis är dessa biverkningar med SSRI- och SNRI-läkemedel lätta till måttliga och övergående. Emellertid kan de hos vissa patienter vara allvarliga och/eller långvariga. När behandling med duloxetin inte längre behövs rekommenderas därför en gradvis nedtrappning av dosen (se avsnitten 4.2 och 4.4).

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av överdosering med duloxetin, enbart eller i kombination med andra läkemedel, har rapporterats i doser på 5 400 mg. Några dödsfall har inträffat, huvudsakligen i kombination med överdosering av andra läkemedel, men även för enbart duloxetin vid en dos om ungefär 1 000 mg. Tecken och symtom på överdosering (duloxetin ensamt eller i kombination med andra läkemedel) inkluderade somnolens, koma, serotonergt syndrom, krampanfall, kräkning och takykardi.

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

stor distributionsvolym, varför forcerad diures, hemoperfusion och utbytesperfusion sannolikt inte är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel. ATC kod: N06AX21.

Verkningsmekanism

Duloxetin är en kombinerad serotonin (5-HT)- och noradrenalinåterupptagshämmare. Substansen är en svag hämmare av dopaminåterupptag med obetydlig affinitet till histaminreceptorer, dopaminerga, kolinergera 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 1 913 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 (I-QOL).

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

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 pediatrika populationen för behandling av ansträngningsinkontinens. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Duloxetin absorberas väl efter oral administrering med C_{max} 6 timmar efter dosintag. Absolut oral biotillgänglighet av duloxetin varierar från 32 % till 80 % (medelvärde 50 %). 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 (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Leverinsufficiens: Måttlig leversjukdom (Child Pugh klass B) påverkade duloxetins farmakokinetik. Oralt plasmaclearance var 79 % lägre, terminal halveringstid 2,3 gånger längre och AUC 3,7 gånger större för duloxetin hos patienter med måttlig leversjukdom jämfört med friska försökspersoner.

Duloxetins och dess metaboliters farmakokinetik har inte studerats på patienter med lätt eller svår leverinsufficiens.

Ammande mödrar: Distributionen av duloxetin har undersökts hos sex ammande kvinnor, för vilka minst 12 veckor förflutit sedan förlossningen. Duloxetin påvisades i 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

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))

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/[HDPE/PE + DES av CaO/HDPE] folie – Alu/PE folie): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 och 100 hårda enterokapslar, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 32577

40 mg: 32578

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.06.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 17.02.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.1.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.