

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Accord 30 mg kova enterokapseli

Duloxetine Accord 60 mg kova enterokapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 30 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Yksi kapseli sisältää 60 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 30 mg:n kapseli sisältää 96,25 mg sakkaroosia.

Yksi 60 mg:n kapseli sisältää 192,49 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

30 mg: kovia gelatiinikapseleita (koko 3; $15,80 \pm 0,40$ mm), joissa on sininen läpinäkymätön yläosa ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa. Kapselit on täytetty valkoisilla tai luonnonvalkoisilla pelleteillä, ja kapselien yläosassa on merkintä ”H” ja runko-osassa on merkintä ”191”.

60 mg: kovia gelatiinikapseleita (koko 1; $19,30 \pm 0,40$ mm), joissa on sininen läpinäkymätön yläosa ja vihreä läpinäkymätön runko-osa. Kapselit on täytetty valkoisilla tai luonnonvalkoisilla pelleteillä, ja kapselien yläosassa on merkintä ”H” ja runko-osassa on merkintä ”192”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennuksen hoito.

Perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun hoito.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Duloxetine Accord on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Masennus

Aloitusannos ja suositeltu ylläpitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu turvallisuusriskikölkulmasta annostasoja alkaen 60 mg kerran vuorokaudessa ja aina maksimiannokseen 120 mg vuorokaudessa. Ei kuitenkaan ole kliinistä näyttöä siitä, että potilaat hyötyisivät annoksen suurentamisesta, jos vastetta ei saavuteta suositellulla aloitusannoksella.

Hoitovaste saadaan yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen.

Kun antidepressiivinen vaste on saavutettu, suositellaan hoidon jatkamista usean kuukauden ajan

relapsin välttämiseksi. Potilaiden, jotka ovat hyötäneet duloksetiinihoidosta ja joilla on esiintynyt toistuvia masennusjaksoja, pitkäaikaishoitoa uusiutumisen ehkäisemiseksi voi jatkaa annoksella 60–120 mg vuorokaudessa.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Suosittelun aloitusannos yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa on 30 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman. Jos potilaan vaste on riittämätön, vuorokausiannos tulee nostaa 60 mg:aan, joka on tavallinen hoitoannos useimmille potilaille.

Potilailla, joilla on samanaikainen masennus, aloitus- ja ylläpitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa (ks. myös edellisen kappaleen annossuositus).

Vuorokausiannosten on osoitettu olevan tehokkaita 120 mg:aan saakka, samoin duloksetiinin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 120 mg:aan saakka. Annoksen asteittaista nostamista 90 mg:aan tai 120 mg:aan voi harkita potilaille, joille 60 mg:n antama vaste on riittämätön. Annoksen asteittaisen nostamisen tulee perustua kliiniseen vasteeseen ja siedettävyyteen.

Vasteen vakiintumisen jälkeen on suositeltavaa jatkaa hoitoa useita kuukausia taudin uusiutumisen välttämiseksi.

Perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu

Aloitusannos ja suositeltu ylläpitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu turvallisuuskäytännöstä annostasojen alkaen 60 mg kerran vuorokaudessa ja aina maksimiannokseen 120 mg vuorokaudessa yhtä suuriin annoksiin jaettuna. Duloksetiinin pitoisuus plasmassa vaihtelee suuresti yksilöittäin (ks. kohta 5.2). Siksi heikosti 60 mg:n annokseen vastaavat potilaat saattavat hyötyä suurempien annosten käytöstä.

Potilaan hoitovaste tulisi arvioida 2 kuukauden hoidon jälkeen. Jos potilaan vaste ei ole riittävä hoidon alkuvaiheessa, lisäteho tämän jälkeen on epätodennäköistä.

Potilaan hoidosta saama hyöty on arvioitava säännöllisesti (ainakin joka kolmas kuukausi) (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Vain ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei suositella. Kuten minkä tahansa lääkkeen kohdalla varovaisuutta on kuitenkin noudatettava iäkkäitä potilaita hoidettaessa, ja etenkin jos masennuksen tai yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa käytetään Duloxetine Accord -valmisteen 120 mg:n vuorokausiannosta, josta on vain vähän tietoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Duloxetine Accord -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min). Duloxetine Accord -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Duloksetiinia ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten masennuksen hoitoon sen turvallisuuteen ja tehoon liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Duloksetiinin turvallisuutta ja tehoa 7–17 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden yleistyneen

ahdistuneisuushäiriön hoidossa ei ole vahvistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Duloksetiin turvallisuuksi ja tehoa diabeettisen perifeerisen neuropatiakivun hoidossa ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon keskeyttäminen

Hoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää. Kun Duloxetine Accord -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. Ei saa murskata tai pureksella. Nielaistaan kokonaisena.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Duloxetine Accord -valmisteen ja ei-selektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjät) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

Duloxetine Accord -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti fluvoksamiinin, siprofloksasiinin tai enoksasiinin (voimakkaita CYP1A2:n estäjiä) kanssa, sillä tällainen yhdistelmä suurentaa plasman duloksetiinipitoisuutta (ks. kohta 4.5).

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

Duloxetine Accord -hoidon aloitus on vasta-aiheista potilaille, 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

Duloxetine Accord -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on esiintynyt maniaa tai diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö ja/tai joilla esiintyy kouristuksia.

Mydriaasi

Duloksetiin käytön yhteydessä on ilmoitettu mydriaasia, joten Duloxetine Accord -valmistetta tulee määrätä varoen potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys

Duloksetiin käyttöön on joillakin potilailla liittynyt verenpaineen nousua ja kliinisesti merkitsevää hypertensiota. Tämä saattaa johtua duloksetiin noradrenergisesta vaikutuksesta. Hypertensiivistä kriisiä on raportoitu duloksetiin 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 duloksetiin käytössä potilaille, joiden vointi saattaa vaarantua kohonneen sydämen lyöntitiheyden tai verenpaineen nousun seurauksena. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka saattavat heikentää sen metaboliaa (ks. kohta 4.5).

Duloksetiiniannoksen pienentämistä tai asteittaista hoidon lopettamista tulee harkita potilaille, 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

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja jotka saavat hemodialyysihoidoa, esiintyy plasman duloksetiini-pitoisuuksien nousua. Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3. Potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.2.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muiden serotonergisten lääkkeiden yhteydessä, duloksetiini-hoidonkin yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinisyndrooma, 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 ja triptaanit), serotoniinin metaboliaa heikentävien lääkkeiden, kuten MAO:n estäjien, tai antipsykoottien tai muiden dopamiiniantagonistien kanssa, jotka saattavat vaikuttaa serotonergisiin välittäjäainejärjestelmiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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

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

Mäkikuisma

Haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin, jos Duloxetine Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Itsemurha

Masennus ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö: Masennukseen liittyy itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan (itsemurhaan liittyvien tapahtumien) lisääntynyt vaara. Tämä vaara säilyy niin kauan, kunnes saavutetaan merkittävä remissio. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti, kunnes paranemista tapahtuu. Yleisen kliinisen kokemuksen perusteella itsemurhan vaara voi lisääntyä paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muut psykiatriset sairaudet, joihin Duloxetine Accord -valmistetta määrätään, voivat lisätä itsemurhaan liittyviä tapahtumia. Lisäksi näihin sairauksiin saattaa liittyä samanaikainen masennustila. Näin ollen samat varotoimet kuin masennuspotilaita hoidettaessa tulee ottaa huomioon hoidettaessa muita psyykkisiä sairauksia sairastavia potilaita.

Potilaiden, joilla on aiempia itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai huomattavasti itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan hyvin suuressä vaarassa itsemurha-ajatusten tai itsetuhoisen käytöksen suhteen. Näitä potilaita täytyy seurata huolellisesti hoidon aikana. Lumevalmisteiden kliinistä tutkimuksista, joissa masennuslääkitystä oli käytetty psyykkisten häiriöiden hoitoon, tehtiin meta-analyysi. Se osoitti alle 25-vuotiailla masennuslääkityksessä olevilla nuorilla vaaran itsetuhoiseen käytökseen olevan suuremman kuin lumevalmisteella.

Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käytöstä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Potilaita ja etenkin niitä potilaita, joilla on lisääntynyt itsemurhan vaara, tulee seurata tarkasti lääkehoidon aikana, erityisesti hoidon alkuvaiheessa ja annosmuutosten jälkeen. Potilaille (ja heistä huolehtiville) tulee korostaa, että on tärkeää seurata, jos potilaan sairaudentila huononee, potilaalle tulee itsemurha-ajatuksia/-käyttäytymistä tai potilas käyttäytyy epätavallisesti. Jos näitä oireita

ilmaantuu, on otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

Perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu

Kuten muillakin tämän farmakologisen ryhmän lääkkeillä (masennuslääkkeillä), myös duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu yksittäisten potilaiden saaneen itsemurha-ajatuksia ja käyttäytyneen itsetuhoisesti. Edellisessä kappaleessa on lisätietoja itsemurhan vaaratekijöistä masennuksessa. Lääkäreiden pitää rohkaista potilaita ilmaisemaan kaikki ahdistavat ajatuksensa tai tunteensa aina, kun näitä ilmenee.

Käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille

Duloxetine Accord -valmistetta ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa. Kliinisissä tutkimuksissa itsetuhokäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiallisesti aggressio, vastustava käyttäytyminen ja viha) havaittiin useammin masennuslääkkeillä hoidetuilla lapsilla ja nuorilla kuin lumevalmistetta saaneilla. Jos kliinisen tarpeen perusteella hoito kuitenkin päätetään aloittaa, potilasta pitää seurata huolellisesti itsetuhoisten oireiden ilmenemisen varalta (ks. kohta 5.1). Pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymiseen liittyvästä kehityksestä puuttuvat (ks. kohta 4.8).

Verenvuoto

Verenvuotoa, kuten mustelmamuodostusta, purppuraa ja suolistovuotoja on ilmoitettu selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), myös duloksetiinin, käytön yhteydessä. Duloksetiini saattaa suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (katso kohta 4.6). Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät verenhiyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet tai asetyylisalisyylihappo (ASA)) sekä potilaita, joilla tiedetään olevan verenvuototaipumus.

Hyponatremia

Duloxetine Accord -valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu hyponatremiaa, joissakin tapauksissa seerumin natriumpitoisuus on ollut alle 110 mmol/l. Hyponatremia voi johtua antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen 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 hoidettaessa potilaita, joilla on lisääntynyt hyponatremian riski, kuten iäkkäillä, kirroosipotilailla tai potilailla, joilla on nestevajaus, tai diureetteja käyttävillä potilailla.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä, etenkin jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittavaikutuksia esiintyi Duloxetine Accord -hoidossa olleista potilaista noin 45 %:lla ja lumehoitoa saaneista potilaista 23 %:lla. Riski vieroitusoireisiin SSRI:n ja SRNI:n yhteydessä saattaa riippua monista tekijöistä sisältäen hoidon keston ja annoksen sekä annoksen pienentämisen. 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 annoksen ottamatta. Yleensä nämä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti kahden 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).

Iäkkäät

Duloxetine Accord -valmisteen 120 mg:n vuorokausiannoksen käytöstä iäkkäiden potilaiden masennuksen ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa on vain vähän tietoa. Siksi maksimiannoksen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Akatisia / psykomotorinen levottomuus

Duloksetiinin 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 kehittyi tällaisia oireita, annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

Duloksetiinia sisältävät lääkevalmisteet

Duloksetiinia käytetään eri kauppanimellä monissa indikaatioissa (perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu, masennustilat, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja ponnistusinkontinenssi). Useampaa kuin yhtä duloksetiini-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.

Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toiminnan häiriötä, mukaan lukien huomattavasti kohonneet maksaentsyymit (> 10 kertaa normaaliarvon ylärajan ylittävät arvot), hepatiitti ja keltaisuus (ks. kohta 4.8). Näistä tapahtumista valtaosa ilmeni ensimmäisten kuukausien aikana lääkehoidon aloittamisen jälkeen. Maksan toiminnan häiriöt olivat etupäässä hepatosellulaarisia. Duloksetiinia tulee käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät muita maksaan haitallisesti vaikuttavia lääkkeitä.

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 pitkäkestoista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Sakkaroosi

Duloxetine Accord kovat enterokapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasivajaus, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 (MAO:n estäjät) kanssa, eikä ennen kuin on kulunut vähintään 14 vuorokautta MAO:n estäjähoidon lopettamisesta. Duloksetiinin puoliintumisajan perusteella tulee Duloxetine Accord -valmisteen käytön lopettamisen ja MAO:n estäjähoidon aloittamisen välillä pitää vähintään 5 vuorokauden tauko (ks. kohta 4.3).

Duloxetine Accord -valmisteen 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, jotka saavat Duloxetine Accord -hoitoa (ks. kohta 4.4).

CYP1A2:n estäjät: CYP1A2 osallistuu duloksetiinin metaboliaan, joten voimakkaan CYP1A2:n estäjän samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa duloksetiini-pitoisuuksia. Fluvoksamiini (100 mg kerran vuorokaudessa), joka on voimakas CYP1A2:n estäjä, pienensi duloksetiinin näennäistä plasmapuhdistumaa noin 77 % ja nosti altistusta (AUC_{0-t}) 6-kertaiseksi. Siksi Duloxetine Accord -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP1A2:n estäjien, kuten fluvoksamiinin, kanssa (ks. kohta 4.3).

Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet: Duloksetiinin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden yhteiskäytön riskiä ei ole arvioitu systemaattisesti, lukuun ottamatta tässä kohdassa mainittuja tapauksia. Siksi varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Duloxetine Accord -valmistetta samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden tai aineiden kanssa, mukaan lukien alkoholi ja rauhoittavat lääkkeet (esim. bentsodiatsepiinit, opiaatit, psykoosilääkkeet, fenobarbitaali, sedatiiviset antihistamiinit).

Serotoninergiset aineet: SSRI- tai SNRI-lääkkeitä ja serotoninergisia aineita samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvoin serotoniinioireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Duloxetine Accord -valmistetta samanaikaisesti serotoninergisten aineiden, kuten SSRI- tai SNRI-lääkkeiden, trisyklisen masennuslääkkeiden, kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, MAO:n estäjien, kuten moklobemidin tai linetsolidin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai triptaanien, tramadolin, petidiinin ja tryptofaanin kanssa (ks. kohta 4.4.).

Duloksetiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) farmakokinetikassa 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 vuorokaudessa yhdessä desipramiinin, CYP2D6:n substraatin, kerta-annoksen kanssa, kasvoi desipramiinin AUC kolminkertaisesti. Duloksetiinin (40 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurentaa tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) vakaan tilan AUC-arvoa 71 % mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksyyli-metaboliitin farmakokinetiikkaan, eikä duloksetiini-annoksen säätöä suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Duloxetine Accord -valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti pääasiassa 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).

Ehkäisytabletit ja muut steroidit: *In vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, ettei duloksetiini indusoi CYP3A:n katalyyttistä vaikutusta. Erityisiä *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Veren hyytymistä ja verihyutaleiden aggregaatiota ehkäisevät aineet: Farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta johtuvan verenvuotovaaran mahdollisen lisääntymisen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä oraalisten antikoagulanttien tai verihyutaleiden 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 farmakokinetikassa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset duloksetiiniin

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 duloksetiini-pitoisuudet ovat lähes 50 % pienemmät verrattuna tupakoimattomiin henkilöihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa duloksetiinilla ei ole vaikutusta miesten hedelmällisyyteen, ja vaikutus naisiin oli selvää

vain annoksilla, jotka aiheuttivat äidille toksisuutta.

Raskaus

Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, kun duloksetiin 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) synnytystä edeltäneen kuukauden aikana tapahtuneen duloksetiinialtistuksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI-lääkkeiden käyttöön, erityisesti raskauden loppuajaksi, 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 vaikutusmekanismi (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.

Duloxetine Accord -valmistetta 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.

Imettäminen

Kun tutkittiin äidinmaitoa kuudelta potilaalta, jotka eivät imettäneet lapsiaan, todettiin duloksetiinin erittyvän hyvin heikosti äidinmaitoon. Arvioitu päivittäinen imeväisen annos (mg/kg) on noin 0,14 % äidin annoksesta (ks. kohta 5.2). Duloxetine Accord -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella, koska tietoa duloksetiinin turvallisuudesta pikkulapsille ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kyvystä ajaa autoa tai käyttää koneita ei ole tehty. Duloxetine Accord -valmisteen käyttöön voi liittyä sedaatiota ja huimausta. Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä, jos heillä on esiintynyt sedaatiota tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmien ilmoitettujen haittavaikutuksien Duloxetine Accord -valmistetta saaneilla potilailla olivat

pahoinvointi, päänsärky, suun kuivuminen, uneliaisuus ja huimaus. Suurin osa yleisistä haittavaikutuksista oli kuitenkin lieviä tai kohtalaisia, ne ilmenivät yleensä hoidon alkuvaiheessa, ja useimmat vähenivät hoidon jatkuessa.

b. Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on spontaanisti ilmoitetut ja lumekontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista kerätyt haittavaikutukset.

Taulukko 1: haittavaikutukset

Luokittelu: 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>				
			Anafylaktinen reaktio Yliherkkyys	
<i>Umpieritys</i>				
			Kilpirauhasen vajaatoiminta	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	Ruokahalun heikentyminen	Hyperglykemia (ilmoitettu esiintyneen etenkin diabetespotilailla)	Kuivuminen Hyponatremia SIADH ⁶	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
	Unettomuus Kiihtyneisyys Sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen Ahdistuneisuus Poikkeava orgasmi Poikkeavat unet	Itsemurha-ajatukset ^{5,7} Unihäiriö Hampaiden narskuttelu Desorientaatio Apatia	Itsetuhoisen käyttäytyminen ^{5,7} Mania Hallusinaatiot Aggressio ja viha ⁴	
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky Uneliaisuus	Huimaus Vetämättömyys Vapina Parestesia	Myoklonus Akatisia ⁷ Hermostuneisuus Keskittymishäiriö Makuaistinhäiriö Dyskinesia Levottomat jalat -oireyhtymä Huono unen laatu	Serotoniini-oireyhtymä ⁶ Kouristus ¹ Psykomotorinen levottomuus ⁶ Ekstrapyramidaalioireet ⁶	
<i>Silmät</i>				
	Näön	Mydriaasi	Glaukooma	

	hämärtyminen	Näön heikkeneminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
	Tinnitus ¹	Kiertohuimaus Korvakipu		
<i>Sydän</i>				
	Sydämen tykytys	Takykardia Supraventrikulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä		
<i>Verisuonisto</i>				
	Kohonnut verenpaine ³ Kuumotus	Pyörtyminen ² Hypertensio ^{3,7} Ortostaattinen hypotensio ² Ääreisosien kylmyys	Hypertensiivinen kriisi ^{3,6}	
<i>Hengitys, rintakehä ja välikarsina</i>				
	Haukottelu	Kurkun kireys Nenäverenvuoto	Interstitiaalinen keuhkosairaus ¹⁰ Eosinofiilinen keuhkokuume ⁶	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Pahoinvointi Suun kuivuminen	Ummetus Ripuli Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat	Suolistoverenvuoto ⁷ Gastroenteriitti Röyhtäily Gastriitti Dysfagia	Stomatiitti Veriuloste Pahanhajuinen hengitys Mikroskooppinen koliitti ⁹	
<i>Maksa ja sappi</i>				
		Hepatiitti ³ Kohonneet maksaentsyymit (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi) Akuutti maksan toimintahäiriö	Maksan vajaatoiminta ⁶ Keltaisuus ⁶	
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>				
	Lisääntynyt hikoilu Ihottuma	Yöhikoilu Urtikaria Kontaktidermatiitti Kylmänhiki Valoyliherkkyysreaktiot Lisääntynyt mustelma- taipumus	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶ Angioneuroottinen edeema ⁶	Ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	Tuki- ja liikuntaelinkipu Lihaskouristus	Lihaskireys Lihasnäykäykset	Leukalukko	

<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
	Dysuria Tihentynyt virtsaaminen	Virtsaumpi Virtsaamisen aloittamis- vaikeudet Tihentynyt öinen virtsaamistarve Runsasvirtsausuus Virtsasuihkun heikentyminen	Poikkeava virtsanhaju	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Erektiohäiriö Ejakulaatiohäiriö Viivästynyt ejakulaatio	Gynekologinen verenvuoto Kuukautishäiriöt Seksuaalisten toimintojen häiriintyminen Kipu kiveksissä	Vaihdevuosi- oireet Galaktorrea Hyperprolakti- nemia Synnytyksen jälkeinen verenvuoto	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	Kaatuilu ⁸ Uupumus	Rintakipu ⁷ Outo olo Kylmän tuntemukset Jano Vilunväristykset Huonovointisuus Kuuman tuntemukset Kävelyhäiriö		
<i>Tutkimukset</i>				
	Painon lasku	Painon nousu Veren kreatiinikinaasin nousu Suurentunut veren kaliumarvo	Suurentunut veren kolesteroli	

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 itsetuhoista käyttäytymistä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

⁶ Arvioitu esiintyvyys myyntiin tulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista, joita ei havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

⁷ Ei tilastollisesti merkitsevää eroa lumevalmisteeseen nähden.

⁸ Kaatuilu oli yleisempää iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla).

⁹ Arvioitu esiintyvyys perustuu kaikkien kliinisten tutkimusten tietoihin.

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 huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia tai etenkin päässä sähköiskua muistuttavat tuntemukset), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet),

väsymys, uneliaisuus, kiihtymys tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentaminen, vapina, päänsärky, lihaskipu, ärtyneisyys, ripuli, lisääntynyt hikoilu ja kiertoaiheisuus.

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

Diabeettista neuropatiakipua sairastavien potilaiden 12 viikkoa kestäneissä (akuuttivaihe) kolmessa kliinisessä lääketutkimuksessa todettiin pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä paastoverensokeriarvon suureneminen duloksetiinilla hoidetuilla potilailla. HbA1c oli vakaa sekä duloksetiinilla hoidetuilla potilailla että lumevalmisteella hoidetuilla potilailla. Jatkotutkimusvaiheessa, joka kesti 52 viikkoa, HbA1c kasvoi sekä duloksetiini- että rutiinihoitoryhmissä, mutta kasvun keskiarvo oli 0,3 % suurempi duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä. Duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä oli myös pientä nousua paastoverensokerissa ja kokonaiskolesterolissa, kun taas vastaavissa laboratoriotuloksissa oli havaittavissa lievää laskua rutiinihoitoryhmässä.

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

d. Peditriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin duloksetiinilla kaikkiaan 509 peditrista, ikävuosiltaan 7–17-vuotiasta masennusta sairastavaa potilasta ja 241 peditrista, ikävuosiltaan 7–17-vuotiasta yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä sairastavaa potilasta. Yleisesti ottaen lapsilla ja nuorilla duloksetiinin haittavaikutusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla.

Kliinisissä tutkimuksissa alun perin duloksetiinille satunnaistettujen yhteensä 467 peditrisen potilaan paino laski keskimäärin 0,1 kg 10 viikossa, kun lumevalmistetta saaneen 353 potilaan paino lisääntyi keskimäärin 0,9 kg. Sen jälkeen tehdyissä yli 4–6 kuukauden jatkotutkimuksissa potilaiden paino näytti keskimäärin palaavan ikätason ja sukupuolen lähtötasoennusteen mukaiselle painokäyrälle.

Enintään 9 kuukauden mittaisissa tutkimuksissa duloksetiinilla hoidetuilla peditrisillä potilailla havaittiin keskimäärin 1 %:n lasku pituuskäyrällä (7–11-vuotiailla lapsilla laskua oli 2 % ja 12–17-vuotiailla nuorilla nousua oli 0,3 %) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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
00034 FIMEA

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 esimerkiksi uneliaisuus, kooma, serotoniinireyhtymä, kouristukset, oksentelu ja takykardia.

Duloksetiinille ei tiedetä spesifistä antidoottia, mutta serotoniinioireyhtymän yhteydessä erityistä hoitoa (kuten esimerkiksi syproheptadiini ja/tai lämpötilakontrolli) voidaan harkita. Hengitystiet tulee varmistaa. Sydämen toiminnan ja muiden vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan. Mahahuuhtelusta voi olla hyötyä, jos se tehdään pian lääkkeen ottamisen jälkeen tai oireisille potilaille. Lääkehiilen antamisesta voi olla hyötyä imeytymisen rajoittamisessa. Duloksetiinin jakautumistilavuus on suuri, eikä 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. Eläimillä duloksetiini suurentaa annoksesta riippuvalla tavalla serotoniinin ja noradrenaliinin solunulkoisia pitoisuuksia eri aivoalueilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Duloksetiini palautti kipukynnyksen normaalitasolle useissa prekliinisissä, neuropaattista ja tulehduksellista kipua koskevissa tutkimusmalleissa ja lievitti kipukäyttäytymistä jatkuvan kivun tutkimusmallissa. Arvellaan, että duloksetiinin kipua estävä vaikutus johtuu keskushermoston laskevien inhibitoristen kipuratojen toiminnan voimistumisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Masennus: Duloksetiinia tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 3 158 potilasta (altistus 1 285 potilasvuotta), jotka täyttivät masennuksen DSM-IV-kriteerit. Duloksetiinin tehokkuus suositusannoksella 60 mg kerran vuorokaudessa osoitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloiduissa, kiinteää annosta käyttäen tehdyssä akuuttitutkimuksessa aikuisilla avohoitopotilailla, joilla oli masennus. Kaiken kaikkiaan duloksetiinin tehokkuus on osoitettu vuorokausiannoksilla 60–120 mg viidessä seitsemästä satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta, kiinteää annosta käyttäen tehdystä akuuttitutkimuksesta aikuisilla avohoitopotilailla, joilla oli masennus.

Duloksetiini oli tilastollisesti lumevalmistetta parempi 17-kohtaisen masennusasteikon Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) kokonaispisteissä (sekä masennuksen emotionaaliset että somaattiset oireet) tapahtuneen paranemisen perusteella. Myös vaste- ja remissioprosentit olivat duloksetiinia saaneilla tilastollisesti merkitsevästi suuremmat kuin lumevalmistetta saaneilla. Vain pienellä osalla kliinisiin avaintutkimuksiin osallistuneista potilaista oli vaikea masennus (lähtötaso HAM-D > 25).

Relapsien ehkäisy tutkimuksessa potilaat, joilla saavutettiin hoitovaste 12 viikon avoimella, akuutilla duloksetiini-hoidolla annostasolla 60 mg kerran vuorokaudessa, satunnaistettiin saamaan joko duloksetiinia 60 mg kerran vuorokaudessa tai lumevalmistetta vielä 6 kuukauden ajan. Duloksetiini 60 mg kerran vuorokaudessa oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumevalmiste ($p = 0,004$) ensisijaisen päätetapahtuman (masennuksen relapsin ehkäisy) suhteen mitattuna relapsiin kuluneena aikana. Relapsi-insidenssi 6 kuukautta kestäneen kaksoissokkoutetun seurantajakson aikana oli 17 % duloksetiinin kohdalla ja 29 % lumevalmisteen kohdalla.

Lumekontrolloidussa 52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa toistuvasti masentuneet

duloksetiinille satunnaistetut potilaat olivat merkitsevästi pidempään oireettomia ($p < 0,001$) kuin lumevalmisteelle satunnaistetut potilaat. Kaikki potilaat olivat aikaisemmin hyötynneet 28–34 viikon duloksetiinihoidosta vuorokausiannoksella 60–120 mg. 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana 14,4 %:lle duloksetiinia ja 33,1 %:lle lumevalmistetta saaneista potilaista ilmaantui uudelleen masennusoireita ($p < 0,001$).

Duloksetiinin tehoa annoksella 60 mg kerran vuorokaudessa iäkkäillä masennuspotilailla (≥ 65 vuotta) tutkittiin erityisesti tutkimuksessa, joka osoitti duloksetiinin olevan tilastollisesti merkitsevästi lumevalmistetta parempi 17-kohtaisen masennusasteikon Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) -kokonaispisteissä tapahtuneen paranemisen perusteella. Duloksetiinin siedettävyys iäkkäillä henkilöillä annoksella 60 mg kerran vuorokaudessa oli samanlainen kuin nuorilla aikuisilla. Koska tietoja maksimiannoksen (120 mg/vrk) käytöstä iäkkäille potilaille on vain vähän, niin varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa tämän ikäryhmän potilaita.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö: Duloksetiini on osoitettu tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi kuin lumevalmiste viidessä viidestä tutkimuksesta, joihin sisältyi neljä satunnaistettua lumekontrolloitua akuuttia kaksoissokkotutkimusta ja yksi taudin uusiutumisen ehkäisy tutkimus aikuisilla potilailla, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö.

Duloksetiini oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumevalmiste mitattuna Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) -mittarin kokonaispistemäärän paranemisella ja Sheehan Disability Scale (SDS) global functional impairment -osion pistemäärän paranemisella. Hoidon vaste ja taudin oireiden lieveneminen olivat myös paremmat duloksetiinilla kuin lumevalmisteella. Duloksetiinin teho oli venlafaksiinin tehoon verrattavissa HAM-A-mittarin kokonaispistemäärän paranemisella mitattuna.

Taudin uusiutumisen ehkäisy tutkimuksessa potilaat, jotka vastasivat kuuden kuukauden akuuttiin hoitoon duloksetiinilla (avoin tutkimus), satunnaistettiin jatkamaan vielä kuusi kuukautta joko duloksetiinia tai lumevalmistetta. Duloksetiini 60–120 mg kerran vuorokaudessa oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumevalmiste ($p < 0,001$) uusiutumisen ehkäisyssä, kun muuttujana oli aika taudin uusiutumiseen. Uusiutumisen ilmaantuvuus kuuden kuukauden kaksoissokkoutetun seurantajakson aikana oli 14 % duloksetiinilla ja 42 % lumevalmisteella.

Tutkimus, jossa duloksetiinin tehoa 30–120 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa (joustava annostelu) arvioitiin iäkkäillä (> 65 vuotta) potilailla, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, osoitti duloksetiinia saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevää parannusta HAM-A-kokonaispistemäärässä verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Duloksetiinin teho ja turvallisuus 30–120 mg:n annoksilla kerran vuorokaudessa oli iäkkäillä potilailla, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Duloksetiinin maksimiannoksen (120 mg päivässä) käytöstä iäkkäille potilaille on kuitenkin vain vähän tietoa, minkä vuoksi tämän annoksen käytössä pitää olla varovainen hoidettaessa iäkkäitä potilaita.

Perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu: Duloksetiini tehoa diabeettisen neuropatiakivun hoidossa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, 12 viikkoa kestäneessä, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa käytettiin vakioannosta. Tutkimuksiin osallistui aikuisia (ikä 22–88 vuotta), joilla oli ollut diabeettista neuropatiakipua ainakin 6 kuukautta. Potilaat, jotka täyttivät vaikeasteisen masennuksen diagnostiset ehdot, suljettiin pois tutkimuksesta. Ensisijainen päätemuuttuja oli viikkokohtainen kivun vuorokausikeskiarvo; potilaat merkitsivät päivittäin kokemansa kivun 11-pisteiseen Likertin asteikkoon.

Molemmissa tutkimuksissa duloksetiini 60 mg kerran vuorokaudessa ja 60 mg kahdesti vuorokaudessa vähensi potilaiden kokemaa kipua merkitsevästi verrattuna lumevalmisteeseen. Joillekin potilaille kivun lieveneminen oli ilmeistä jo ensimmäisen hoitoviikon aikana. Keskimääräisessä paranemisessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, kun verrattiin kahta vaikuttavaa hoitovaihtoehtoa. Noin 65 % duloksetiinilla hoidetuista potilaista ja 40 % lumevalmisteella hoidetuista potilaista ilmoitti kivun vähentyneen ainakin 30 %. Vastaavat luvut vähintään 50 %:n kivun vähenemiselle olivat 50 % ja

26 %. Kliininen vaste (kivun väheneminen 50 % tai enemmän) analysoitiin vielä sen suhteen, kokiko potilas hoidon aikana uneliaisuutta vai ei. Niiden potilaiden joukossa, joilla ei esiintynyt uneliaisuutta, sai 47 % duloksetiinia käyttäneistä ja 27 % lumevalmistetta käyttäneistä kliinisen vasteen. Uneliaisuutta kokeneiden potilaiden joukossa kliininen vaste tuli 60 %:lle duloksetiinia käyttäneistä ja 30 %:lle lumevalmistetta käyttäneistä. Jos potilas ei saanut 30 %:n kivun lievitystä 60 vuorokauden hoidon kuluessa, oli epätodennäköistä, että hoidon jatkaminen olisi muuttanut hoitovastetta.

Kivun lievittymistä tutkittiin avoimessa pitkäkestoisessa tutkimuksessa, jossa ei ollut vertailuryhmää. Hoitovastetta arvioitiin 24 tunnin keskimääräisenä kivun muutoksena ”Brief Pain Inventory (BPI)” -kyselylomakkeella. Potilailla, joilla kipu lievittyi duloksetiini -lääkityksellä kahdeksan viikon aikana annoksella 60 mg kerran vuorokaudessa, hoitovaste säilyi seuraavat kuusi kuukautta.

Pediatriset potilaat

Duloksetiinia ei ole tutkittu alle 7-vuotiailla.

Kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, rinnakkaista kliinistä tutkimusta toteutettiin 800 pediatrisella 7–17-vuotiaalla masennuspotilaalla (ks. kohta 4.2). Nämä kaksi tutkimusta sisälsivät 10 viikon lume- ja aktiivikontrolloidun (fluoksetiini) jakson, jota seurasi 6 kuukauden aktiivi jatkohoito. Lasten depression arviointiasteikon (CDRAS-R) kokonaispisteiden muutoksessa lähtötason ja päätepisteen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa lumevalmisteseeseen verrattuna duloksetiini- (30–120 mg) eikä aktiivikontrollihaarassa (fluoksetiini 20–40 mg). Duloksetiinia saaneet potilaat keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi useammin kuin fluoksetiinilla hoidetut potilaat, enimmäkseen pahoinvoinnin takia. 10 viikon hoitajakson aikana raportoitiin itsetuhoista käyttäytymistä (duloksetiini 0/333 [0 %], fluoksetiini 2/225 [0,9 %], lumevalmiste 1/220 [0,5 %]). Kaikkiaan 36 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana kuusi 333:sta alun perin duloksetiinille satunnaistetusta potilaasta ja kolme 225:sta alun perin fluoksetiinille satunnaistetusta potilaasta koki itsetuhoista käyttäytymistä (altistusvakioitu ilmaantuvuus oli duloksetiinilla 0,039 tapahtumaa potilasvuodessa ja fluoksetiinilla 0,026 tapahtumaa potilasvuodessa). Lisäksi yksi lumevalmisteesta duloksetiinille vaihtanut potilas koki itsetuhoista käytöstä saadessaan duloksetiinia.

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus toteutettiin 272:lla 7–17-vuotiaalla yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä sairastavalla potilaalla. Tutkimus sisälsi 10 viikon lumekontrolloidun akuutin jakson, jota seurasi 18 viikon jatkohoito. Tutkimuksessa käytettiin joustavaa annostelua, jossa sallittiin annoksen hidastaminen 30 mg:n vuorokausiannoksesta suurempiin annoksiin (maksimissaan 120 mg/vrk). Duloksetiinihoidolla osoitettiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi parannus yleistyneen ahdistuneisuushäiriön oireissa PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale) -asteikolla mitattuna 10 viikon kohdalla (duloksetiinin ja lumevalmisteen keskimääräinen ero 2,7 pistettä [95 %:n CI: 1,3–4,0]). Tehon säilymistä ei ole arvioitu. Hoidon keskeyttämisessä haittavaikutusten vuoksi ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa duloksetiini- ja lumevalmisteryhmien välillä 10 viikon akuutin jakson aikana. Kaksi potilasta, jotka siirtyivät lumevalmisteryhmästä duloksetiiniin akuutin jakson jälkeen, kokivat itsetuhoista käyttäytymistä saadessaan duloksetiinia jatkohoidon aikana. Hyöty/riski-kokonaisarviota tässä ikäryhmässä ei ole määritelty (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.8).

Nuoruusiän primaarista fibromyalgiaoireyhtymää (”juvenile primary fibromyalgia syndrome”, JPFS) sairastavilla pediatrisilla potilailla on tehty yksi tutkimus, jossa duloksetiinilla hoidettu ryhmä ei eronnut lumelääkeryhmästä ensisijaisen tehon muuttujan suhteen. Näin ollen tehosta ei ole näyttöä tässä pediatrisessa potilaspopulaatiossa. Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu rinnakkaistutkimus duloksetiinilla toteutettiin 184:llä 13–18-vuotiaalla (keski-ikä 15,53 vuotta) nuoruusiän primaarista fibromyalgiaoireyhtymää sairastavalla potilaalla. Tutkimukseen kuului 13 viikon kaksoissokkoutettu jakso, jonka aikana potilaat saivat satunnaistetusti duloksetiinia 30 mg/60 mg tai lumelääkettä päivittäin. Duloksetiinilla ei osoitettu olevan tehoa kivunlievityksessä, kun arviointiin käytettiin ensisijaisena tulosmuuttujana ”Brief Pain Inventory”-kyselylomakkeen (BPI) loppupisteiden keskiarvoa. Pienimmän neliösumman menetelmällä (PNS) saatu keskimääräinen muutos lähtötilanteen BPI-pisteiden keskiarvoon oli viikon 13 kohdalla lumelääkeryhmässä -0,97 ja

vastaavasti duloksetiinia 30 mg/ 60 mg saaneessa ryhmässä -1,62 ($p = 0,052$). Tämän tutkimuksen tulokset turvallisuudesta vastasivat duloksetiinin ennestään tunnettua turvallisuusprofiilia.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset duloksetiini-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien masennuksen, perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen: Duloksetiini imeytyy hyvin oraalisen annon jälkeen, ja C_{max} saavutetaan 6 tunnissa 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 %:sti ihmisen plasmaproteiineihin. Duloksetiini sitoutuu sekä albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaikuta proteiiniin sitoutumiseen.

Biotransformaatio: Duloksetiini metaboloituu kokonaan, ja metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Sekä sytokromi P450-2D6 että -1A2 katalysoivat kahden päämetaboliitin (4-hydroksiduloksetiinin glukuronidikonjugaatti ja 5-hydroksi-6-metoksiduloksetiinin sulfaattikonjugaatti) muodostumista. *In vitro* -tutkimusten perusteella duloksetiinin verenkierrossa olevia metaboliitteja pidetään farmakologisesti vaikuttamattomina. Duloksetiinin farmakokinetiikkaa ei ole erityisesti tutkittu potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että plasman duloksetiinipitoisuudet ovat suurempia näillä potilailla.

Eliminaatio: Duloksetiinin eliminaation puoliintumisaika vaihtelee 8 tunnista 17 tuntiin (keskiarvo 12 tuntia). Laskimoon annetun duloksetiinin plasmapuhdistuma on 22–46 l/h (keskiarvo 36 l/h). Oraalisen annon jälkeen duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma on 33–261 l/h (keskiarvo 101 l/h).

Erityisryhmät

Sukupuoli: Miesten ja naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (näennäinen plasmapuhdistuma 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 muuttaa. Yleisesti suositellaan noudattamaan varovaisuutta iäkkäitä henkilöitä hoidettaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta: Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (End Stage Renal Disease, ESRD) ja jotka saivat dialyysihoitoa, duloksetiinin C_{max} - ja AUC-arvot olivat kaksinkertaiset terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Tiedot duloksetiinin farmakokinetiikasta ovat vähäisiä potilaista, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta: Kohtalaisen vaikea maksasairaus (Child Pugh luokka B) vaikutti duloksetiinin farmakokinetiikkaan. Terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna potilailla, joilla oli keskivaikea maksasairaus, duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma oli 79 % pienempi, näennäinen

terminaalinen puoliintumisaika 2,3 kertaa pidempi ja AUC-arvo 3,7 kertaa suurempi. Duloksetiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Imettävät äidit: Duloksetiinin jakautumista ja eliminoitumista elimistössä tutkittiin kuudella imettävällä naisella, vähintään 12 viikkoa synnytyksen jälkeen. Duloksetiini erittyy äidinmaitoon ja vakaan tilan pitoisuudet äidinmaidossa ovat suunnilleen neljäsosa plasmassa olevasta pitoisuudesta. Duloksetiinin määrä äidinmaidossa on suunnilleen 7 mikrog/vrk, kun annos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Imety ei vaikuttanut duloksetiinin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat: Duloksetiinin farmakokinetiikka 7–17-vuotiailla pediatrisilla masennusta sairastavilla potilailla, jotka olivat oraalilla 20–120 mg:n päivittäisellä annoksella, karakterisoitiin käyttäen populaation mallinusanalyysiä perustuen kolmen tutkimuksen tietoihin. Mallilla ennustettu duloksetiinin vakaan tilan plasmakonsentraatio pediatrisilla potilailla oli enimmäkseen aikuisilla havaittujen pitoisuuksien rajoissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Duloksetiini ei ollut tavanomaisissa kokeissa genotoksinen, eikä se ollut karsinogeeninen rotilla. Karsinogeenisyystutkimuksissa havaittiin rotalla monitumaisia soluja maksassa ilman muita histopatologisia muutoksia. Taustalla olevaa mekanismia ja kliinistä merkitystä ei tiedetä. Naarasrotilla, 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 ja jälkeen parittelun sekä varhaisiän 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). Kaniineilla tehdyssä sikiötoksisuustutkimuksessa havaittiin korkeampi esiintyvyys 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. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksessa 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 ruoan kulutuksessa, maksaentsyymien tuotossa ja hepatosellulaarisen solurakkuloiden muodostumisessa tasolla 45 mg/kg/vrk. Yleinen duloksetiinin toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli samanlainen 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 (sisältävät maissitärkkelystä ja sakkaroosia)

Hypromelloosi 2910 (E464)

Krospovidoni (tyyppi B)

Talkki

Sakkaroosi

Karboksimetyylietyyliselluloosa

Povidoni

Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Polysorbaatti 80 (E433)

30 mg kapseli kuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Indigokarmiini (E132)

60 mg kapseli kuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Indigokarmiini (E132)
Keltainen rautaoksidi (E172)

30 mg syötävä painomuste:

Sellakka (E904)
Propyleeniglykoli
Keltainen rautaoksidi (E172)

60 mg syötävä painomuste:

Sellakka (E904)
Propyleeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini-alumiiniläpipainopakkaus.

Duloxetine Accord on saatavana seuraavissa pakkauksissa:

30 mg: läpipainopakkaukset, joissa on 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 90, 98, 98x1 ja 100 kapselia.

60 mg: läpipainopakkaukset, joissa on 10, 14, 28, 28x1, 30, 90, 98, 98x1 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

30mg: 32581
60 mg: 32582

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duloxetine Accord 30 mg hårda enterokapslar
Duloxetine Accord 60 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 30 mg duloxetin (som hydroklorid).
Varje kapsel innehåller 60 mg duloxetin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 30 mg kapsel innehåller 96,25 mg sackaros.
Varje 60 mg kapsel innehåller 192,49 mg sackaros.
För fullständig förteckning över hjälpmedel, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård enterokapsel

30 mg: Vita till benvita pellets i en hård gelatinkapsel storlek 3 ($15,80 \pm 0,40$ mm) med ogenomskinlig blå överdel märkt med "H" och ogenomskinlig vit underdel märkt med "191".

60 mg: Vita till benvita pellets i en hård gelatinkapsel storlek 1 ($19,30 \pm 0,40$ mm) med ogenomskinlig blå överdel märkt med "H" och ogenomskinlig grön underdel märkt med "192".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression.
Behandling av smärtsam diabetesneuropati.
Behandling av generaliserat ångestsyndrom.

Duloxetine Accord är indicerat för vuxna.
För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Egentlig depression

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

Terapeutisk effekt observeras vanligen efter 2–4 veckors behandling.

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

120 mg/dag övervägas.

Generaliserat ångestsyndrom

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

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

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

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

Smärtsam diabetesneuropati

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

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

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

Säkerhet och effekt för duloxetin för behandling av smärtsam diabetesneuropati har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Utsättning av behandling

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

Administreringssätt

För oral användning. Får ej krossas eller tuggas. Sväljes hela.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Leversjukdom med försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

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

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

Initiering av behandling med Duloxetine Accord är kontraindicerad hos patienter med okontrollerad hypertoni på grund av en potentiell risk för hypertonisk kris (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Mani och kramper

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

Mydriasis

Mydriasis har rapporterats i samband med duloxetinbehandling. Därför skall försiktighet iaktas då duloxetin förskrivs till patienter med ökat intraokulärt tryck eller patienter med risk för akut glaukom med trång kammavinkel.

Blodtryck och hjärtfrekvens

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

Serotonergt syndrom

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

Symtom på serotonergt syndrom kan omfatta förändringar i psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré).

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

Johannesört

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

Suicidrisk

Egentlig depression och generaliserat ångestsyndrom: Vid depressionstillstånd föreligger en ökad risk för självmordstankar, självdestruktivt beteende och självmord (självordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission uppnått. Eftersom det kan ta flera veckor innan förbättring uppnås bör patienterna följas upp noggrant fram till dess förbättring sker. Klinisk erfarenhet är att självmordsrisken kan vara förhöjd i det tidiga skedet av förbättringen.

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

Patienter med suicidrelaterade händelser i anamnesen eller de som visar påtagliga självmordstankar före behandling har högre risk för självmordstankar eller självmordsbeteende och bör noggrant övervakas under behandlingen. En meta-analys av placebokontrollerade kliniska studier med antidepressiva läkemedel för psykiatriska sjukdomar visade att en ökad risk för självmordsbeteende förelåg med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter under 25 år.

Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under eller kort efter avslutad duloxetinbehandling (se avsnitt 4.8).

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

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

de än uppkommer.

Barn och ungdomar under 18 år:

Duloxetine Accord ska 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 kliniska behov ändå beslutar om behandling skall patienten noggrant övervakas med avseende på självmordssymtom (se avsnitt 5.1). Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling (se avsnitt 4.8).

Blödningar

Blödningar, t.ex. ekkymos, purpura och gastrointestinal blödning, har rapporterats vid behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) och serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), inkluderande duloxetin. Duloxetin kan öka risken för postpartumbldning (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.

Hyponatremi

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

Utsättning av behandling

Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar förekom biverkningar vid abrupt avbrytande av behandling hos ungefär 45 % av patienterna som behandlades med duloxetin, jämfört med 23 % av dem som erhöll placebo. Risken för utsättningsymtom med SSRI- och SNRI-läkemedel kan bero på flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. De vanligaste biverkningarna nämns i avsnitt 4.8. Vanligtvis är dessa symtom lätta till måttliga, men hos vissa patienter kan de vara allvarliga. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag har glömt en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, men hos vissa individer kan de vara långvariga (2–3 månader eller mer). Det rekommenderas därför att duloxetin trappas ut gradvis under minst 2 veckor när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Äldre

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

Akatisi/psykomotorisk oro

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

Läkemedel innehållande duloxetin

Duloxetin används under olika varumärken för olika indikationer (behandling av smärtsam

diabetesneuropati, egentlig depression, generaliserat ångestsyndrom och ansträngningsinkontinens). Användning av fler än ett av dessa läkemedel samtidigt bör undvikas.

Hepatit/förhöjda leverenzymvärden

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

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

Duloxetine Accord hårda enterokapslar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 Duloxetine Accord innan behandling med en monoaminoxidas-hämmare startas (se avsnitt 4.3).

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

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

CNS-läkemedel: Risken att använda duloxetin i kombination med andra CNS-aktiva läkemedel har inte systematiskt utvärderats, utom i de fall som beskrivs i detta avsnitt. Följaktligen tillråds försiktighet när Duloxetine Accord ges i kombination med andra centralt aktiva läkemedel eller substanser, inklusive alkohol och sedativa (t.ex. 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 Duloxetine Accord används i kombination med serotonerga läkemedel som SSRI-preparat, SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, MAO-hämmare såsom moklobemid eller linezolid, johannesört (*Hypericum perforatum*) eller triptaner, tramadol, petidin och tryptofan (se avsnitt 4.4).

Effekt av duloxetin på andra läkemedel

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

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

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

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

Effekter av andra läkemedel på duloxetin

Antacida och H2-antagonister: Samtidig administrering av duloxetin och antacida innehållande aluminium och magnesium eller duloxetin och famotidin påverkade inte signifikant absorptions hastighet eller absorptionsgrad av duloxetin efter administrering av en 40 mg oral dos.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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, diarringar, matningssvårigheter, andnöd och krampanfall. Majoriteten av fallen har inträffat vid förlossningen eller inom ett par dagar efter förlossningen.

Duloxetine Accord 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 Duloxetine Accord under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Summering av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med duloxetin var illamående, huvudvärk, muntorrhet, somnolens och yrsel. De flesta av de vanliga biverkningarna var dock lätta till måttliga, inträffade vanligtvis i början av behandlingen, och de flesta visade tendens att avta vid fortsatt behandling.

b. Summering av biverkningar i tabellform

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

Tabell 1: Biverkningar

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>				
		Laryngit		
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Överkänslighetsreaktion	
<i>Endokrina systemet</i>				

			Hypotyreos	
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Aptitnedsättning	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter)	Dehydrering Hyponatremi SIADH ⁶	
<i>Psykiska störningar</i>				
	Sömlöshet Agitation Minskad libido Ångest Onormal orgasm Abnorma drömmar	Självmonds- fantasier ^{5,7} Sömnstörningar Bruxism Desorientering Apati	Självmondsbetende ^{5,7} Mani Hallucinationer Aggression och vrede ⁴	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk Somnolens	Yrsel Letargi Tremor Parestesier	Myoklonus Akatisi ⁷ Oro Uppmärksamhets- störning Dysgeusi Dyskinesi Restless legs Dålig sömn	Serotonergt syndrom ⁶ Krampanfall ¹ Psykomotorisk oro ⁶ Extrapyramidala symtom ⁶	
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn	Glaukom	
<i>Öron och balansorgan</i>				
	Tinnitus ¹	Svindel Öronsmärta		
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning	Takykardi Supraventrikulär arytmi, huvudsakligen förmaksflimmer		
<i>Blodkärl</i>				
	Blodtrycks- ökning ³ Rodnad	Synkope ² Hypertoni ^{3,7} Ortostatisk hypotoni ² Extremitetskyla	Hypertonisk kris ^{3,6}	
<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 Flatulens	Gastrointestinal blödning ⁷ Gastroenterit Rapningar Gastrit Dysfagi	Stomatit Hematochezi Dålig andedräkt Mikroskopisk kolit ⁹	
<i>Lever och gallvägar</i>				
		Hepatit ³ Förhöjda	Leversvikt ⁶ Gulsot ⁶	

		leverenzymvärden (ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas) Akut leverskada		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Ökad svettning Utslag	Nattliga svettningar Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvettning Fotosensitivitets- reaktioner Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioneurotiskt ödem ⁶	Kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Muskuloskeletal smärta Muskelkramp	Muskelspänning Muskelryckningar	Trismus	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
	Dysuri Pollakisuri	Urinretention Blåstömnings- svårigheter Nykturi Polyuri Minskat urinflöde	Avvikande urinlukt	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Erektill dysfunktion Ejakulations- störningar Fördröjd ejakulation	Gynekologisk blödning Menstruations- störningar Sexuell funktionsstörning Testikelsmärta	Menopausala symtom Galaktorré Hyperprolaktinemi Postpartumblödning ⁶	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Falolyckor ⁸ Trötthet	Bröstsmärta ⁷ Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Frossa Allmän sjukdomskänsla Känna sig varm Gångrubbing		
<i>Undersökningar</i>				
	Viktminskning	Viktökning Förhöjning av kreatinkinas i blodet Förhöjning av kalium i blodet	Ökning av blodkolesterol	

¹Fall av krampanfall och fall av tinnitus har även rapporterats efter att behandlingen avslutats.

²Fall av ortostatisk hypotoni och synkope har rapporterats, särskilt i början av behandlingen.

³Se avsnitt 4.4.

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

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

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

⁷Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.

⁸Ökad fallrisk var vanligare hos äldre (≥ 65 års ålder).

⁹Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar.

¹⁰Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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.

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

d. Pediatrisk population

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning 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. Fria luftvägar bör säkerställas. Samtidigt med lämplig symptomatisk och understödjande behandling rekommenderas övervakning av hjärtfunktion och vitala tecken. Ventrikelsköljning kan vara indicerad om det sker tidigt efter intag eller hos patienter med symtom. Aktivt kol kan vara av värde för att begränsa absorptionen. Duloxetin har en stor distributionsvolym, varför forcerad diures, hemoperfusion och utbytesperfusion sannolikt inte är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel.

ATC-kod: N06AX21

Verkningsmekanism

Duloxetin är en kombinerad serotonin (5-HT)- och noradrenalinåterupptagshämmare. Det ger en svag hämning av dopaminåterupptaget med obetydlig affinitet till histaminreceptorer, dopaminerga, kolinergera och adrenergera receptorer. Duloxetin ökar, beroende på dos, de extracellulära serotonin- och noradrenalinivåerna på flera olika områden i hjärnan på djur.

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Duloxetin visade statistisk överlägsenhet gentemot placebo med bättre totalpoäng mätt på Hamilton Depression Rating Scale 17-punktsskala (HAM-D) (inkluderande både emotionella och somatiska depressionssymtom). Frekvensen patienter som svarade på behandlingen och remissionsfrekvensen var också statistiskt signifikant högre med duloxetin än med placebo. Endast en liten andel av de patienter

som ingick i de kliniska nyckelstudierna hade svår depression (basvärde HAM-D >25).

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

Under 52 veckors placebokontrollerad dubbelblind behandling hade duloxetinbehandlade patienter med reciderande egentlig depression signifikant längre symtomfri period ($p<0,001$) jämfört med patienter randomiserade till placebo. Alla patienter hade tidigare svarat på duloxetin vid öppen duloxetinbehandling (28 till 34 veckor) med dosen 60–120 mg/dag. Återfallsfrekvensen under 52 veckors placebokontrollerad dubbelblind behandling var 14,4 % för duloxetinbehandlade patienter och 33,1 % för placebobehandlade patienter ($p<0,001$).

Effekten av duloxetin i en dos av 60 mg en gång dagligen på äldre deprimerade patienter (≥ 65 år) undersöktes specifikt i en studie. Statistiskt signifikant skillnad visades i minskning av HAM-D-17-poäng för duloxetinbehandlade patienter jämfört med placebo. Tolerabiliteten av duloxetin 60 mg en gång dagligen hos äldre var jämförbar med den som observerades hos yngre vuxna patienter. Data på äldre patienter som fått maximal dos (120 mg per dag) är dock begränsade och försiktighet rekommenderas därför vid behandling av denna patientpopulation.

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

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

I en återfallsförebyggande studie randomiserades patienter som svarade på 6 månaders akut behandling med Duloxetin till antingen duloxetin eller placebo i ytterligare 6 månader. Duloxetin 60 mg till 120 mg en gång dagligen visade sig vara statistiskt signifikant överlägset mot placebo ($p<0,001$) när det gäller förebyggande av återfall, mätt som tid till återfall. Frekvensen av återfall under den 6-månaders dubbelblinda uppföljningsperioden var 14 % för duloxetin och 42 % för placebo.

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

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

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

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

Pediatrik population

Duloxetin har inte studerats på patienter under 7 års ålder.

Två randomiserade, dubbelblinda, parallella kliniska prövningar genomfördes med 800 pediatrika patienter i åldern 7–17 år med egentlig depression (se avsnitt 4.2). Båda studierna inkluderade en 10 veckors kontrollerad inledningsfas med placebo och aktiv (fluoxetin) kontroll, följt av en 6 månaders period av förlängd behandling med aktiv kontroll. Varken duloxetin (30–120 mg) eller aktiv kontroll (fluoxetin 20–40 mg) visade en statistisk signifikant skillnad från placebo från studiens början till dess slut i Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) total score. Andelen avbrott i behandlingen p.g.a. biverkningar var högre hos patienter som tagit duloxetin jämfört med de som tagit fluoxetin, huvudsakligen p.g.a. illamående. Under den 10 veckors inledande behandlingsperioden rapporterades självmordsbeteende (duloxetin 0/333 [0 %], fluoxetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Under hela 36-veckorsperioden som studien pågick uppvisade 6 av 333 patienter som initialt randomiserades till duloxetin och 3 av 225 patienter som initialt randomiserats till fluoxetin självmordsbeteende (exponeringsjusterad incidens 0,039 händelser per patientår för duloxetin och 0,026 per patientår för fluoxetin). Dessutom uppvisade en patient som gick över från placebo till duloxetin ett självmordsbeteende när patienten tog duloxetin.

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

En studie har genomförts hos pediatrika patienter med primär juvenil fibromyalgi (juvenile primary fibromyalgia syndrome, (JPFS)), där den duloxetinbehandlade gruppen inte visade statistisk signifikans jämfört med placebogruppen för det primära effektmåttet. Därmed finns det inget bevis på effekt i den här pediatrika patientpopulationen. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallellstudien med duloxetin genomfördes på 184 ungdomar i åldern 13 till 18 år (medelålder 15,53 år) med JPFS. Studien omfattade en 13-veckors dubbelblindad period där

patienter randomiserades till duloxetin 30 mg/60 mg eller placebo dagligen. Duloxetin visade ingen effekt på smärtreducering, primär resultatparameter genomsnittlig förändring från baslinjen av dygnsmedelsmärtan enligt Brief Pain Inventory (BPI): minskning av BPI-smärta efter 13 veckor var -0,97 i placebogruppen, jämfört med -1,62 i gruppen med duloxetin 30/60 mg ($p = 0,052$). Säkerhetsresultaten från studien var förenliga med den kända säkerhetsprofilen för duloxetin.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för duloxetin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av egentlig depression, smärtsam diabetesneuropati och generaliserat ångestsyndrom. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Duloxetin ges som en enda enantiomer. Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning av oxiderande enzymer (CYP1A2 och polymorft CYP2D6) och konjugeras därefter. Duloxetins farmakokinetik uppvisar stor interindividuell variation (vanligen 50–60 %), delvis beroende på kön, ålder, rökning och förmåga till metabolism via enzymet CYP2D6.

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

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

Biotransformering Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning, och metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Både cytokrom P450-2D6 och 1A2 katalyserar bildningen av de två huvudmetaboliterna glukuronidkonjugat av 4-hydroxiduloxetin och sulfatkonjugat av 5-hydroxi-6-metoxiduloxetin. Baserat på studier *in vitro* anses metaboliterna av duloxetin i cirkulationen vara farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metaboliserares avseende CYP2D6 har inte undersökts specifikt. Begränsade data tyder på att plasmanivåerna av duloxetin är högre hos dessa patienter.

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

Särskilda patientgrupper

Kön: Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan män och kvinnor (oralt plasmaclearance är cirka 50 % lägre hos kvinnor). Lägre dos till kvinnor rekommenderas dock ej, eftersom de 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). Storleken på förändringarna är dock inte tillräcklig för att motivera en dosjustering. Generellt tillråds försiktighet vid behandling av äldre (se avsnitten 4.2 och 4.4).

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

Leverinsufficiens: Måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass B) påverkade duloxetins

farmakokinetik. Oralt plasmaclearance för duloxetin var 79 % lägre, terminal halveringstid 2,3 gånger längre och AUC 3,7 gånger större hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Duloxetins och dess metaboliters farmakokinetik har inte studerats på patienter med lätt eller grav leversjukdom.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Duloxetin var inte genotoxiskt i gängse standardtest och var inte karcinogent på råttor. I karcinogenicitetsstudien på råttor sågs multinukleära celler i levern utan andra histopatologiska förändringar. Bakomliggande mekanism och klinisk betydelse är okända. Honnöss som erhållit duloxetin i 2 år hade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom men endast vid den högre doseringen (144 mg/kg/dag), och dessa ansågs vara sekundära till den mikrosomala leverenzyminduktionen. Betydelsen för människa av dessa data på möss är okänd. Hos honråttor som erhållit duloxetin (45 mg/kg/dag) före och under parning och under tidig dräktighet observerades minskad födokonsumtion och kroppsvikt hos modern, störd estruscykel, minskat antal födslar med levande avkomma, minskad överlevnad och en hämmad tillväxt hos avkomman vid en systemisk exponering som högst beräknats motsvara den kliniskt maximala (AUC). I en embryotoxicitetsstudie på kanin observerades en högre frekvens kardiovaskulära missbildningar och skelettdeformiteter vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC). Inga missbildningar observerades i en annan studie med högre dos av ett annat duloxetinsalt. I en pre-/postnatal toxicitetsstudie på råttor framkallade duloxetin negativa effekter på beteendet hos avkomman vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Sockersfärer (innehållande majsstärkelse och sackaros)

Hypromellos 2910 (E464)

Krospovidon (typ B)

Talk

Sackaros

Karboximetyletylcellulosa

Povidon

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Polysorbat 80 (E433)

Kapselhölje 30 mg:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat
Indigokarmin (E132)

Kapselhölje 60 mg:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat
Indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)

Livsmedelsfärg 30 mg:

Shellack (E904)
Propylenglykol
Gul järnoxid (E172)

Livsmedelsfärg 60 mg:

Shellack (E904)
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium blister.

Doluxetine Accord tillhandahålls i:

30 mg: blisterförpackningar med 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 90, 98, 98x1 och 100 kapslar.

60 mg: blisterförpackningar med 10, 14, 28, 28x1, 30, 90, 98, 98x1 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30mg: 32581

60 mg: 32582

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.11.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.10.2022