

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Liconsa 90 mg enterokapseli, kova
Duloxetine Liconsa 120 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia, joka vastaa 90 mg duloksetiinia.
Jokainen kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia, joka vastaa 120 mg duloksetiinia.

Apuaine(et), jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen 90 mg:n duloksetiinikapseli sisältää 193 mg sakkaroosia.
Jokainen 120 mg:n duloksetiinikapseli sisältää 257 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

90 mg kova gelatiinikapseli #0 noin 21,7 mm, läpinäkymätön tummansininen kansiosa ja läpinäkymätön vaaleansininen runko-osa.

120 mg kova gelatiinikapseli #00 noin 23,3 mm, läpinäkymätön tummansininen kansiosa ja läpinäkymätön sininen runko-osa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennuksen hoito

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Duloksetiini on tarkoitettu aikuisille.

Lisätietoja on kohdassa 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vakava masennushäiriö

Aloitusannos ja suositeltu ylläpitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Annoksia, jotka ylittävät 60 mg kerran vuorokaudessa, enintään 120 mg:n vuorokausiannokseen asti, on arvioitu turvallisuuden kannalta kliinisissä tutkimuksissa. Ei kuitenkaan ole kliinistä näyttöä siitä, että potilaat, jotka eivät reagoi suositeltuun aloitusannokseen, voisivat hyötyä annoksen suurentamisesta.

Terapeuttinen vaste nähdään yleensä 2-4 viikon hoidon jälkeen.

Masennuslääkkeen vasteen vakiinnuttua hoitoa suositellaan jatkettavaksi useiden kuukausien ajan uusiutumisen välttämiseksi. Potilailla, jotka reagoivat duloksetiiniin ja joilla on ollut toistuvia masennusjaksoja, voidaan harkita pitkäaikaishoidon jatkamista annoksella 60-120 mg/vrk.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Suosittelava aloitusannos yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä sairastaville potilaille on 30 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Potilailla, joilla vaste on riittämätön, annos on nostettava 60 mg:aan, joka on tavanomainen ylläpitoannos useimmilla potilailla.

Potilailla, joilla on samanaikainen vaikea masennushäiriö, alku- ja ylläpitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa (ks. myös annostussuositus edellä).

Enintään 120 mg:n vuorokausiannokset ovat osoittautuneet tehokkaiksi, ja niitä on arvioitu turvallisuuden kannalta kliinisissä tutkimuksissa. Potilailla, joilla ei ole riittävä vastetta 60 mg:n annokselle, voidaan siksi harkita annoksen suurentamista 90 mg:aan tai 120 mg:aan. Annoksen suurentamisen on perustuttava kliiniseen vasteeseen ja siedettävyyteen.

Vasteen vakiinnuttua hoitoa suositellaan jatkettavaksi useiden kuukausien ajan uusiutumisen välttämiseksi.

Erityisväestöt

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäille potilaille ei suositella annoksen säätämistä pelkästään iän perusteella. Kuten minkä tahansa lääkkeen kohdalla, iäkkäiden hoidossa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, erityisesti Duloxetine 120 mg päivässä -valmisteen kohdalla, kun kyseessä on vaikea masennushäiriö tai yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, joista on vain vähän tietoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Duloksetiinia ei saa käyttää potilaille, joilla on maksasairaus, joka johtaa maksan vajaatoimintaan (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), ei tarvita annostuksen säätöä. Duloksetiinia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min; ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat Duloksetiinia ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille suuren masennushäiriön hoitoon turvallisuuteen ja tehoon liittyvien huolenaiheiden vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Duloksetiinin turvallisuutta ja tehoa yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa 7-17-vuotiailla lapsipotilailla ei ole osoitettu. Nykyiset käytettävissä olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Hoidon lopettaminen

Hoidon äkillistä keskeyttämistä on vältettävä. Kun duloksetiinihoito lopetetaan, annosta on pienennettävä asteittain vähintään yhden tai kahden viikon ajan vieroisreaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos sietämättömiä oireita ilmenee annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen yhteydessä, voidaan harkita aiemmin määrätyn annoksen jatkamista. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta asteittaisemmin.

Jos annoksia ei voida saavuttaa tällä vahvuudella, saatavilla on tämän lääkevalmisteen muita vahvuuksia ja muita duloksetiinia sisältäviä valmisteita.

Antotapa

Suun kautta.

Kapseli voidaan niellä kokonaisena veden kanssa tai vaihtoehtoisesti kapselin sisältö (pelletit) voidaan ripotella pieneen määrään (teelusikallinen) omenasosetta. Lääkevalmiste on annettava välittömästi omenasoseen päälle ripottelun jälkeen, se on nieltävä kokonaisena eikä sitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Pureskelua tai murskaamista on vältettävä, koska se voi tuhota tablettien suolistopäällysteen, ja duloksetiini on epästabiili happamissa olosuhteissa (esim. vatsassa).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.

Duloksetiinin samanaikainen käyttö ei-selektiivisten, palautumattomien monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Maksasairaus, joka johtaa maksan vajaatoimintaan (ks. kohta 5.2).

Duloksetiinia ei saa käyttää yhdessä fluvoksamiinin, siprofloksasiinin tai enoksasiinin (eli voimakkaiden CYP1A2:n estäjien) kanssa, koska yhdistelmä johtaa duloksetiin kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta 4.5).

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

Duloksetiinihoidon aloittaminen on vasta-aiheista potilaille, joilla on hallitsematon verenpainetauti, joka saattaa altistaa potilaat hypertensiivisen kriisin mahdolliselle riskille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

Duloksetiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt maniaa tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi ja/tai kouristuksia.

Mydriaasi

Mydriaasia on raportoitu duloksetiin yhteydessä, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä duloksetiinia potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai joilla on akuutin ahtaankulmaglaukooman riski.

Verenpaine ja syke

Duloksetiin on yhdistetty verenpaineen nousua ja kliinisesti merkittävää verenpainetauti joillakin potilailla. Tämä saattaa johtua duloksetiin noradrenergisestä vaikutuksesta. Duloksetiin käytön yhteydessä on raportoitu hypertensiivisen kriisin tapauksia, erityisesti potilailla, joilla on jo ennestään korkea verenpaine. Siksi potilailla, joilla on tunnettu verenpainetauti ja/tai muu sydänsairaus, suositellaan verenpaineen seuranta erityisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Duloksetiinia on käytettävä varoen potilailla, joiden tila voisi vaarantua sydämen sykkeen tai verenpaineen nousun vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun duloksetiinia käytetään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat heikentää sen aineenvaihduntaa (ks. kohta 4.5). Potilaille, joilla verenpaine kohoaa pysyvästi duloksetiinia saadessaan, on harkittava joko annoksen pienentämistä tai asteittaista lopettamista (ks. kohta 4.8). Potilaille, joilla on hallitsematon verenpainetauti, duloksetiinia ei pidä aloittaa (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Duloksetiin suurentuneita pitoisuuksia plasmassa esiintyy potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka ovat hemodialyysihoidossa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3. Ks. kohdasta 4.2 tietoja potilaista, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muidenkin serotonergisten aineiden kohdalla, duloksetiinihoidon yhteydessä voi esiintyä serotoniinioireyhtymää, mahdollisesti hengenvaarallista tilaa, erityisesti muiden serotonergisten aineiden (mukaan lukien SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet tai triptaanit), serotoniinin metaboliaa heikentävien aineiden, kuten MAOI-lääkkeiden, tai antipsykoottien tai muiden dopamiiniantagonistien, jotka voivat vaikuttaa serotonergisiin välittäjäainejärjestelmiin, samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohdat 4. ja 4.). 3 ja 4.5).

Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. kiihtyneisyys, hallusinaatiot, kooma), autonominen epävakaus (esim. takykardia, epävakaa verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiokyvyttömyys) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos samanaikainen hoito duloksetiinilla ja muilla serotonergisillä aineilla, jotka voivat vaikuttaa serotonergiseen ja/tai dopaminergiseen välittäjäainejärjestelmään, on kliinisesti perusteltua, potilaan huolellista tarkkailua suositellaan erityisesti hoidon aloittamisen ja annoksen suurentamisen aikana.

Mäkikuisma

Haittavaikutukset voivat olla yleisempiä duloksetiinin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikaisen käytön aikana.

Itsemurha

Masennushäiriö ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö: Masennukseen liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan riski (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä riski säilyy, kunnes masennustila on merkittävästi lieventynyt. Koska paranemista ei välttämättä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen tai useamman viikon aikana, potilaita on seurattava tarkoin, kunnes tällaista paranemista tapahtuu. Yleisen kliinisen kokemuksen mukaan itsemurhariski voi lisääntyä toipumisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin tiloihin, joihin duloksetiinia määrätään, voi liittyä lisääntynyt itsemurhaan liittyvien tapahtumien riski. Lisäksi nämä tilat voivat olla komorbideja suuren masennushäiriön kanssa. Samoja varotoimia, joita noudatetaan hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea masennushäiriö, on siksi noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on muita psykiatrisia häiriöitä.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai joilla on huomattavan paljon itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurempi itsemurha-ajatusten tai itsemurhakäyttäytymisen riski, ja heitä on seurattava huolellisesti hoidon aikana. Psykiatristen häiriöiden hoitoon tarkoitettujen masennuslääkkeiden lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista tehty meta-analyysi osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla itsetuhoisen käyttäytymisen riski on lisääntynyt masennuslääkkeiden käytön yhteydessä lumelääkkeeseen verrattuna.

Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on raportoitu duloksetiinihoidon aikana tai varhain hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Potilaiden ja erityisesti suuren riskin potilaiden tiiviin seurannan on seurattava lääkehoitoa erityisesti hoidon alussa ja annosmuutosten jälkeen. Potilaita (ja potilaiden hoitajia) on varoitettava tarpeesta seurata kliinisen tilan heikkenemistä, itsemurhakäyttäytymistä tai -ajatuksia ja epätavallisia muutoksia käyttäytymisessä sekä hakeutua välittömästi lääkärin vastaanotolle, jos näitä oireita ilmenee.

Käyttö alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Duloksetiinia ei tule käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa. Itsemurhaan liittyvää käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiivisuutta, oppositiokäyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeillä hoidetuilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkkeellä hoidetuilla. Jos kliinisen tarpeen perusteella kuitenkin tehdään hoitopäätös, potilasta on seurattava huolellisesti itsetuhoisten oireiden ilmaantumisen varalta (ks. kohta 5.1). Lisäksi lapsilla ja nuorilla ei ole pitkäaikaisia turvallisuustietoja kasvusta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymiskehityksestä (ks. kohta 4.8).

Verenvuoto

Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeet) ja serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeet), mukaan lukien duloksetiini, käytön yhteydessä on raportoitu verenvuotohäiriöitä, kuten ekhymoosi purppuraa ja ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Duloksetiini saattaa lisätä synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.6) Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka käyttävät antikoagulantteja ja/tai lääkevalmisteita, joiden tiedetään vaikuttavan verihituleiden toimintaan (esim. tulehduskipulääkkeet tai asetyylisalisyylihappo (ASA)), sekä potilailla, joilla on tunnettuja verenvuototaipumuksia.

Hyponatemia

Duloksetiinia annettaessa on raportoitu hyponatremiaa, mukaan lukien tapauksia, joissa seerumin natrium oli alle 110 mmol/l. Hyponatremia voi johtua epäsopevan antidiureettisen hormonin erityksen oireyhtymästä (SIADH). Suurin osa hyponatremiatapauksista raportoitiin iäkkäillä henkilöillä,

erityisesti silloin, kun niihin liittyy äskettäinen nestetasapainon häiriö tai siihen altistava tila. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on suurentunut hyponatremian riski, kuten iäkkäät, kirroottiset tai dehydratoituneet potilaat tai diureetteja käyttävät potilaat.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon lopettamisen yhteydessä ovat yleisiä, erityisesti jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia esiintyi noin 45 %:lla duloksetiinilla hoidetuista potilaista ja 23 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. SSRI- ja SNRI-lääkkeillä havaittujen vieroitusoireiden riski voi riippua useista tekijöistä, kuten hoidon kestosta ja annoksesta sekä annoksen pienentämisnopeudesta. Yleisimmin raportoidut reaktiot on lueteltu kohdassa 4.8. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla ne voivat kuitenkin olla voimakkuudeltaan vaikeita. Ne ilmenevät yleensä ensimmäisten päivien aikana hoidon lopettamisen jälkeen, mutta hyvin harvoin on raportoitu tällaisista oireista potilailla, jotka ovat tahattomasti unohtaneet annoksen. Yleensä nämä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja häviävät yleensä 2 viikon kuluessa, vaikka joillakin henkilöillä ne voivat pitkittyä (2-3 kuukautta tai enemmän). Siksi on suositeltavaa, että duloksetiinia vähennetään asteittain hoitoa lopetettaessa vähintään 2 viikon ajan potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2).

Vanhukset

Tietoja duloksetiini 120 mg:n käytöstä iäkkäillä potilailla, joilla on vaikea masennushäiriö ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, on vain vähän. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun iäkkäitä hoidetaan enimmäisannoksella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Akatisia/psykomotorinen levottomuus

Duloksetiinin käyttöön on yhdistetty akatisian kehittymistä, jolle on ominaista subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava levottomuus ja tarve liikkua, johon usein liittyy kyvyttömyys istua taiseista paikallaan. Tämä ilmenee todennäköisimmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Potilaille, joille kehittyy näitä oireita, annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

Duloksetiinia sisältävät lääkevalmisteet

Duloksetiinia käytetään eri merkkin alla useissa käyttöaiheissa (diabeettisen neuropaattisen kivun, suuren masennushäiriön, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja rasitusvirtsauskarkailun hoito). Useamman kuin yhden näistä valmisteista samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Maksatulehdus/maksaentsyymien suureneminen

Duloksetiinin käytön yhteydessä on raportoitu maksavauriotapauksia, mukaan lukien maksan entsyymien vaikea kohoaminen (>10 kertaa normaaliarvon yläraja), hepatiitti ja keltaisuus (ks. kohta 4.8). Useimmat niistä ilmenevät ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurion malli oli pääasiassa heptosellulaarinen. Duloksetiinia on käytettävä varoen potilailla, joita hoidetaan muilla lääkkeillä, joihin liittyy maksavaurioita.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)/serotoniinin noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (ks. kohta 4.8). On raportoitu pitkäkestoisia seksuaalisia toimintahäiriöitä, joissa oireet ovat jatkuneet SSRI:iden/SNRI:iden lopettamisesta huolimatta.

Sakkaroosi

Duloksetiinin kovat mahasuolikanavan kestävät kapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinaisia perinnöllisiä ongelmia fruktoosi-intoleranssissa, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriössä tai sakkaroosi-isomaltasiin vajaatoiminnassa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) kapselia kohti, eli se on käytännössä "natriumiton".

Alkoholi

Varovaisuutta on noudatettava, jos käytät alkoholia Duloksetiinihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI): Duloksetiinia ei saa käyttää yhdessä ei-selektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) kanssa eikä vähintään 14 päivän kuluessa MAOI-hoidon lopettamisesta. Duloksetiinin puoliintumisajan perusteella duloksetiinin lopettamisen jälkeen on oltava vähintään 5 päivää aikaa ennen MAOI-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Duloksetiinin ja selektiivisten reversiibelien MAO:n estäjien, kuten moklobemidin, samanaikaista käyttöä eisuositella (ks. kohta 4.4). Antibiootti linezolidi on palautuva ei-selektiivinen MAOI, eikä sitä saa antaa duloksetiinilla hoidetuille potilaille (ks. kohta 4.4).

CYP1A2:n estäjät: Koska CYP1A2 osallistuu duloksetiinin metaboliaan, duloksetiinin ja voimakkaiden CYP1A2:n estäjien samanaikainen käyttö johtaa todennäköisesti korkeampiin duloksetiinipitoisuuksiin. Fluvoksamiini (100 mg kerran vuorokaudessa), voimakas CYP1A2:n estäjä, pienensi duloksetiinin näennäistä puhdistumaa plasmasta noin 77 % ja nosti AUC_{0-t}:n 6-kertaiseksi. Siksi duloksetiinia ei pidä antaa yhdessä voimakkaiden CYP1A2:n estäjien, kuten fluvoksamiinin, kanssa (ks. kohta 4.3).

Keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet: Duloksetiinin käytön riskiä yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa ei ole systemaattisesti arvioitu, lukuun ottamatta tässä kohdassa kuvattuja tapauksia. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava, kun duloksetiinia käytetään yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden tai aineiden kanssa, mukaan lukien alkoholi ja rauhoittavat lääkevalmisteet (esim. bentsodiatsepiinit, morfiinimeetit, antipsykootit, fenobarbitaali, rauhoittavat antihistamiinit).

Serotonergiset aineet: SSRI-/SNRI-lääkkeitä samanaikaisesti serotonergisten aineiden kanssa käytävillä potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu serotoniinioireyhtymää. Varovaisuus on suositeltavaa, jos duloksetiinia käytetään samanaikaisesti serotonergisten aineiden, kuten SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden, trisyklisen masennuslääkkeiden, kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, MAOI-lääkkeiden, kuten moklobemidin tai linetsolidin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai triptaanien, tramadolin, petidiinin ja tryptofaanin kanssa (ks. kohta 4.4).

Duloksetiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2 metaboloimat lääkevalmisteet: Teofylliini, joka on CYP1A2 substraatti, farmakokinetikkaan ei vaikuttanut merkittävästi samanaikainen käyttö duloksetiinin kanssa (60 mg kahdesti päivässä).

CYP2D6 metaboloimat lääkevalmisteet: Duloksetiini on CYP2D6 kohtalainen estäjä. Kun duloksetiinia annettiin annoksena 60 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä desipramiinin, CYP2D6 substraatin, kerta-annoksen kanssa, desipramiinin AUC-arvo suureni 3-kertaiseksi. Duloksetiinin (40 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto lisää tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) vakaan tilan AUC-arvoa 71 %, mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksyyli-metaboliitin farmakokinetikkaan, eikä annoksen muuttamista suositella. Varovaisuutta on noudatettava, jos duloksetiinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6 välityksellä (risperidoni, trisykliset masennuslääkkeet [TCA-lääkkeet], kuten nortriptyliini, amitriptyliini ja imipramiini), erityisesti jos niillä on kapea terapeutinen indeksi (kuten flekainidi, propafenoni ja metoprololi).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ja muut steroidiset aineet: In vitro -tutkimusten tulokset osoittavat, että duloksetiini ei indusoi CYP3A:n katalyyttistä aktiivisuutta. Spesifisiä in vivo lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Antikoagulantit ja verihiiutaleiden toimintaa estävät aineet: Varovaisuutta on noudatettava, kun duloksetiinia käytetään yhdessä suun kautta otettavien antikoagulanttien tai verihiiutaleiden toimintaa estävien aineiden kanssa, koska farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta johtuva verenvuotoriski voi lisääntyä. Lisäksi INR-arvojen nousua on raportoitu, kun duloksetiinia annettiin samanaikaisesti varfariinilla hoidetuille potilaille. Duloksetiinin ja varfariinin samanaikainen anto vakaan tilan

olosuhteissa terveille vapaaehtoisille osana kliinistä farmakologista tutkimusta ei kuitenkaan johtanut kliinisesti merkitsevään muutokseen INR:ssä lähtötasosta tai R- tai S-varfariinin farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset duloksetiiniiin

Antasidit ja H₂-antagonistit: Duloksetiinin samanaikainen antaminen alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien tai duloksetiinin ja famotidiinin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi duloksetiinin imeytymisnopeuteen tai -laajuuteen suun kautta otetun 40 mg:n annoksen jälkeen.

CYP1A2:n indusoijat: Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että tupakoijilla on lähes 50 % alhaisemmat plasman duloksetiinipitoisuudet kuin tupakoimattomilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa duloksetiinilla ei ollut vaikutusta miesten hedelmällisyyteen, ja vaikutukset naarailla olivat ilmeisiä vain annoksilla, jotka aiheuttivat toksisuutta emolle.

Raskaus

Eläintutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, kun duloksetiinin systeeminen altistustaso (AUC) on pienempi kuin kliininen enimmäisaltistus (ks. kohta 5.3).

Kaksi suurta havainnointitutkimusta ei viittaa suuren synnyännäisen epämuodostuman yleisen riskin lisääntymiseen (yksi Yhdysvalloista, mukaan lukien 2 500 altistunutta duloksetiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja yksi EU:sta, joista 1 500 altistui duloksetiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana). Tiettyjen epämuodostumien, kuten sydämen epämuodostumien, analyysi osoittaa epävarmoja tuloksia.

EU:n tutkimuksessa äidin altistuminen duloksetiinille raskauden loppuvaiheessa (milloin tahansa 20 raskausviikosta synnytykseen) liittyi lisääntyneeseen ennenaikaisen synnytyksen riskiin (alle 2-kertaiseksi, mikä vastaa noin 6 ylimääräistä ennen aikaista synnytystä 100 naista kohti hoidettu duloksetiinilla raskauden loppuvaiheessa). Suurin osa tapahtui 35-36 raskausviikolla. Tätä yhteyttä ei havaittu yhdysvaltalais tutkimuksessa.

Yhdysvalloissa saadut havainnot ovat osoittaneet, että synnytyksen jälkeisen verenvuodon riski on lisääntynyt (alle 2-kertaiseksi) duloksetiinialtistuksen jälkeen syntymää edeltävän kuukauden aikana.

Epidemiologiset tiedot ovat viittaaneet siihen, että SSRI-lääkkeiden käyttö raskauden aikana, erityisesti raskauden loppuvaiheessa, voi lisätä vastasyntyneen jatkuvan pulmonaalihypertension (PPHN) riskiä. Vaikka tutkimuksissa ei ole tutkittu PPHN:n yhteyttä SNRI-hoitoon, tätä mahdollista riskiä ei voida sulkea pois duloksetiinia käytettäessä, kun otetaan huomioon siihen liittyvä vaikutusmekanismi (serotoniinin takaisinoton esto).

Kuten muillakin serotonergisilla lääkkeillä, vastasyntyneellä saattaa ilmetä keskeytysoireita äidin duloksetiinin käytön jälkeen. Duloksetiinin käytön lopetusoireita voivat olla hypotonia, vapina, hermostuneisuus, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja kouristuskohtaukset. Suurin osa tapauksista on tapahtunut joko syntymän yhteydessä tai muutaman päivän sisällä syntymästä.

Duloksetiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin. Naisia tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärilleen, jos he tulevat raskaaksi tai aikovat tulla raskaaksi hoidon aikana.

Imetys

Duloksetiini erittyy hyvin heikosti äidinmaitoon kuuden imetyksen aikana tehdyn tutkimuksen perusteella, jotka eivät imettäneet lastaan. Imeväisen arvioitu päiväannos mg/kg perusteella on noin 0,14 % äidin annoksesta (ks. kohta 5.2). Koska duloksetiinin turvallisuutta imeväisille ei tunneta, duloksetiinin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Duloksetiiniin saattaa liittyä sedaatiota ja huimausta. Potilaita tulee neuvoa, että jos he kokevat sedaatiota tai huimausta, heidän tulee välttää mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Duloksetiinilla hoidetuilla potilailla yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi, päänsärky, suun kuivuminen, uneliaisuus ja huimaus. Suurin osa yleisistä haittavaikutuksista oli kuitenkin lieviä tai kohtalaisia, ne alkoivat yleensä hoidon alkuvaiheessa ja useimmilla oli taipumus hävitä, vaikka hoitoa jatkettiin.

b. Taulukkomuotoinen yhteenvedo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 esitetään spontaaneista raportoinnista ja lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista havaitut haittavaikutukset

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Esiintymistiheysarvio: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Erittäin harvinainen
<i>Infektiot ja infektiot</i>				
		Kurkunpään tulehdus		
<i>Immuunijärjestelmän häiriöt</i>				
			Anafylaktinen reaktio Yliherkkyshäiriö	
<i>Endokriiniset häiriöt</i>				
			Kilpirauhasen vajaatoiminta	
<i>Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt</i>				
	Vähentynyt ruokahalu	Hyperglykemia (ilmoitettu erityisesti diabeetikoilla)	Kuivuminen Hyponatremia SIADH ⁶	
<i>Psykkiset häiriöt</i>				
	Unettomuus Agitaatio Libido laski Ahdistus Orgasmi epänormaali Epänormaalit unet	Itsemurha-ajatukset ^{5,7} Nukkumishäiriö Bruksismi Hämmennys Apatia	Itsemurha käyttäytyminen ^{5,7} Mania Hallusinaatit Aggressio ja viha ⁴	
<i>Hermoston häiriöt</i>				
Päänsärky Uneliaisuus	Huimaus Letargia Vapina Parestesia	Myoklonus Akathisia ⁷ Hermostuneisuus Häiriö huomiossa Dysgeusia Dyskinesia Levottomien jalkojen syndrooma	Serotoniinioreyhtymä ⁶ Kouristukset ¹ Psykomotorinen levottomuus ⁶ Ekstrapyramidaaliset oireet ⁶	

		Huonolaatuinen uni		
<i>Silmäsairaudet</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi Heikkonäköinen	Glaukooma	
<i>Korva- ja labyrinttihäiriöt</i>				
	Tinnitus ¹	Huimaus Korvakipu		
<i>Sydämen häiriöt</i>				
	Sydämentykytys	Takykardia Suprakammiorytmihäiriö, pääasiassa eteisvärinä		
<i>Verisuonten häiriöt</i>				
	Verenpaineen nousu ³ kuumotus	Pyörtyminen ² Hypertensio ^{3,7} Ortostaattinen hypotensio ² Perifeerinen kylmyys	Hypertensiivinen kriisi ^{3,6}	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
	haukottelu	Kurkun kireys Nenäverenvuoto	Interstitiaalinen keuhkosairaus ¹⁰ Eosinofiilinen keuhkokuume ⁶	
<i>Ruoansulatuskanavan häiriöt</i>				
Pahoinvointi Kuiva suu	Ummetus Ripuli Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat	Ruoansulatuskanavan verenvuoto ⁷ Gastroenteriitti Eruktaatio Gastriitti Dysfagia	Stomatiitti Hematokeesia Hengityksen haju Mikroskooppinen paksusuolitulehdus ⁹	
<i>Maksa-sappihäiriöt</i>				
		Hepatiitti ³ Kohonneet maksaentsyymiarvot (ALT, AST, alkalinen fosfataasi) Akuutti maksavaurio	Maksan vajaatoiminta ⁶ Keltaisuus ⁶	
<i>Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt</i>				
	Hikoilu lisääntyi Ihottuma	Yöhikoilut Urtikaria Dermatiittikontakti Kylmä hiki Valoherkkyysoireyhtymä Lisääntynyt taipumus mustelmiin	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶ Angioneuroottinen turvotus ⁶	Ihon vaskuliitti
<i>Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt</i>				
	Lihaskipu Lihaskouristus	Lihasten kireys Lihasten nykiminen	Trismus	
<i>Munuaisten ja virtsateiden häiriöt</i>				
	Dysuria tihentynyt virtsaaminen	Virtsanpidätys virtsaamisen aloittamisvaikeudet Nocturia Polyuria Virtsan virtaus väheni	Virtsan haju epänormaali	

<i>Sukuelinten ja rintojen häiriöt</i>				
	Erektiohäiriö Ejakulaatiohäiriö Siemensyöksy viivästynyt	Gynekologinen verenvuoto Kuukautiskiertyhäiriö Seksuaalinen toimintahäiriö Kivesten kipu	Vaihdevuosien oireet Galactorrhoea Hyperprolaktinemia Synnytyksen jälkeinen verenvuoto ⁶	
<i>Yleiset häiriöt ja antopaikan haitat</i>				
	kaatuilu ⁸ , uupumus	Rintakipu ⁷ Epänormaali olo Kylmä olo Jano Vilunväristyksiä huonovointisuus Tuntea olonsa kuumaksi Kävelyhäiriö		
<i>Tutkimukset</i>				
	Painon lasku	Painon nousu Veren kreatiinifosfokinaasi lisääntyi Veren kalium lisääntyi	Veren kolesteroli nousi	

¹ Hoidon lopettamisen jälkeen on raportoitu myös kouristuksia ja tinnitustapauksia.

² Ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä on raportoitu erityisesti hoidon alussa.

³ Katso kohta 4.4.

⁴ Aggressiota ja vihaa on raportoitu erityisesti hoidon alussa tai hoidon lopettamisen jälkeen.

⁵ Itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä on raportoitu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

⁶ Markkinoille tulon jälkeen raportoitujen haittavaikutusten arvioitu esiintymistiheys; ei havaittu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

⁷ Ei tilastollisesti merkitsevästi eroa lumelääkkeestä.

⁸ Kaatumiset olivat yleisempiä iäkkäillä (≥65-vuotiailla)

⁹ Arvioitu esiintymistiheys perustuu kaikkiin kliinisten tutkimusten tietoihin.

¹⁰ Arvioitu esiintymistiheys lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella

c. Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Duloksetiinihoidon lopettaminen (erityisesti äkillisesti) johtaa yleensä vieroitusoireisiin. Huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia tai sähköiskun kaltaiset tuntemukset, erityisesti päässä), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), väsymys, uneliaisuus, kiihtyneisyys tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina, päänsärky, lihaskipu, ärtyneisyys, ripuli, hyperhydroosi ja huimaus ovat yleisimmin raportoituja reaktioita.

Yleensä SSRI- ja SNRI-lääkkeiden kohdalla nämä tapahtumat ovat lieviä tai kohtalaisia ja itsestään rajoittuvia, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkittyneitä. Sen vuoksi on suositeltavaa, että kun duloksetiinihoitoa ei enää tarvita, hoito lopetetaan asteittain pienentämällä annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Duloksetiinihoitoa saaneiden potilaiden sykekorjattu QT-aika ei eronnut lumelääkettä saaneiden potilaiden arvosta. Kliinisesti merkittäviä eroja ei havaittu QT-, PR-, QRS- tai QTcB-mittauksissa duloksetiinilla ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä.

d. Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 509 7–17-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli vakava masennushäiriö, ja 241 7–17-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, hoidettiin duloksetiinilla. Yleensä duloksetiinin haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli samanlainen kuin aikuisilla.

Yhteensä 467 lapsipotilaan, jotka alun perin satunnaistettiin saamaan duloksetiinia kliinisissä tutkimuksissa, paino laski keskimäärin 0,1 kg 10 viikon kuluttua verrattuna 0,9 kg:n keskimääräiseen nousuun 353 lumelääkettä saaneella potilaalla. Myöhemmin 4–6 kuukauden jatkojakson aikana potilaat suuntasivat keskimäärin toipumaan odotettuun lähtötason painoprosenttipisteeseensä ikä- ja sukupuolitoverien populaatiotietojen perusteella.

Enintään 9 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa havaittiin duloksetiinilla hoidetuilla pituuden persenttiin kokonaiskeskimääräinen lasku 1 % (lasku 2 % lapsilla (7-11-vuotiailla) ja 0,3 % nousu nuorilla (12-17 vuotta)). lapsipotilaat (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 5400 mg, joko yksin tai yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa on raportoitu. Joitakin kuolemantapauksia on todettu, etupäässä yliannostuksissa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, mutta myös duloksetiinia yksin käytettäessä annoksen ollessa keskimäärin 1000 mg. Yliannostuksen merkkejä ja oireita (duloksetiini yksinään tai yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa) olivat uneliaisuus, kooma, serotoniinioireyhtymä, kouristukset, oksentelu ja takykardia.

Duloksetiinille ei tunneta spesifistä vastalääkettä, mutta jos serotoniinioireyhtymä ilmenee, spesifistä hoitoa (kuten syproheptadiinilla ja/tai lämpötilan säätelyllä) voidaan harkita. Hengitystiet tulee varmistaa.. Sydämen ja elintoimintojen seuranta sekä asianmukaisia oireenmukaisia ja tukitoimenpiteitä suositellaan. Mahahuuhtelu voi olla aiheellista, jos se suoritetaan pian nielemisen jälkeen tai potilaille, joilla on oireita. Aktiivihiihi voi olla hyödyllinen 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.

Toimintamekanismi

Duloksetiini on yhdistetty serotoniinin (5-HT) ja noradrenaliinin (NA) takaisinoton estäjä. Se estää heikosti dopamiinin takaisinottoa ilman merkittävää affiniteettia histaminergisiin, dopaminergisiin, kolinergisiin ja adrenergisiin reseptoreihin. Duloksetiini lisää annosriippuvaisesti serotoniinin ja noradrenaliinin solunulkoisia tasoja eläinten eri aivoalueilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Duloksetiini normalisoi kipukynnykset useissa prekliinisissä neuropaattisen ja tulehduskivun malleissa ja heikensi kipukäyttäytymistä jatkuvan kivun mallissa. Duloksetiinin kipua estävän vaikutuksen uskotaan johtuvan keskushermoston laskeutuvien inhiboivien kipureittien voimistumisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Masennustila

Duloksetiinia tutkittiin kliinisessä ohjelmassa, johon osallistui 3 158 potilasta (altistus 1 285 potilasvuotta), jotka täyttivät vakavan masennuksen DSM-IV-kriteerit. Duloksetiinin teho suositellulla 60 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa osoitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, kiinteän annoksen akuuttitutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli vakava masennushäiriö. Kaiken kaikkiaan duloksetiinin teho on osoitettu 60–120 mg:n päivittäisillä annoksilla yhteensä viidessä seitsemästä satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta, kiinteän annoksen akuuttitutkimuksesta aikuisilla avohoitopotilailla, joilla on vakava masennushäiriö.

Duloksetiini osoitti tilastollista ylivoimaisuutta lumelääkkeeseen verrattuna mitattuna 17-kohdan Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)-kokonaispistemäärän paranemisena (mukaan lukien sekä emotionaaliset että somaattiset masennuksen oireet). Myös vaste- ja remissioasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi korkeammat duloksetiinilla verrattuna lumelääkkeeseen. Vain pienellä osalla keskeisiin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista oli vaikea masennus (lähtötilanne HAM-D>25).

Relapsien ehkäisy tutkimuksessa potilaat, jotka vastasivat 12 viikon akuuttiin avoimeen hoitoon 60 mg:lla kerran vuorokaudessa, satunnaistettiin saamaan joko duloksetiinia 60 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä vielä 6 kuukaudeksi. Duloksetiini 60 mg kerran vuorokaudessa oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo ($p=0,004$) ensisijaisen päätetapahtuman (masennuksen relapsin ehkäisy) suhteen mitattuna relapsiin kuluneena aikana. Relapsien ilmaantuvuus 6 kuukauden kaksoissokkoutetun seurantajakson aikana oli 17 % duloksetiinilla ja 29 % lumelääkkeellä.

52 viikon lumelääkekontrolloidun kaksoissokkohoitoon aikana duloksetiinilla hoidetuilla potilailla, joilla oli uusiutuva MDD, oli merkittävästi pidempi oireeton ajanjakso ($p < 0,001$) verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin lumelääkkeeseen. Kaikki potilaat olivat aiemmin reagoineet duloksetiinin avoimen duloksetiinihoidon aikana (28-34 viikkoa) annoksella 60-120 mg/vrk. 52 viikkoa kestäneen lumekontrolloidun kaksoissokkohoitoajan aikana 14,4 %:lla duloksetiinia saaneista potilaista ja 33,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista masennusoireet palasivat ($p < 0,001$).

Duloksetiinin 60 mg kerran vuorokaudessa vaikutusta iäkkäillä masentuneilla potilailla (≥ 65 -vuotiaat) tutkittiin erityisesti tutkimuksessa, joka osoitti tilastollisesti merkitsevän eron duloksetiinia saaneiden potilaiden HAM-D17-pistemäärän laskussa lumelääkkeeseen verrattuna. Duloksetiinin 60 mg kerran vuorokaudessa siedettävyyttä iäkkäillä potilailla oli verrattavissa nuorempien aikuisten sietokykyyn. Tiedot iäkkäistä potilaista, jotka ovat altistuneet enimmäisannokselle (120 mg/vrk), ovat kuitenkin rajallisia, joten varovaisuutta suositellaan hoidettaessa tätä väestöryhmää.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Duloksetiini on osoitettu tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi kuin plasebo viidessä viidestä tutkimuksesta, joihin sisältyi neljä satunnaistettua lumekontrolloitua akuuttia kaksoissokkoutetusta ja yksi taudin uusiutumisen ehkäisy tutkimus aikuisilla potilailla, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö. Duloksetiini osoitti tilastollisesti merkitsevästi parempia lumelääkettä mitattuna Hamiltonin ahdistuneisuusasteikon (HAM-A) kokonaispistemäärän ja Sheehanin vammaisuusasteikon (SDS) maailmanlaajuisen toimintahäiriöpisteen parantumisena. Myös vaste- ja remissioasteet olivat korkeammat duloksetiinilla verrattuna lumelääkkeeseen. Duloksetiini osoitti vertailukelpoisia tehokkuustuloksia venlafaksiinin kanssa HAM-A-kokonaispistemäärän parantamisen suhteen.

Relapsien ehkäisy tutkimuksessa potilaat, jotka reagoivat 6 kuukauden akuuttiin avoimeen duloksetiinihoitoon, satunnaistettiin saamaan joko duloksetiinia tai lumelääkettä vielä kuudeksi kuukaudeksi. Duloksetiini 60–120 mg kerran vuorokaudessa osoitti tilastollisesti merkitsevästi paremman paremman kuin lumelääke ($p < 0,001$) uusiutumisen ehkäisyssä mitattuna relapsiin kuluvalle ajalle. Relapsien ilmaantuvuus 6 kuukauden kaksoissokkoutetun seurantajakson aikana oli 14 % duloksetiiniyhtymässä ja 42 % lumelääkkeessä.

Duloksetiin 30-120 mg (joustava annostus) kerran vuorokaudessa tehoa iäkkäillä potilailla (>65 vuotta), joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, arvioitiin tutkimuksessa, joka osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta HAM-A-kokonaispisteissä duloksetiinilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneet potilaat. Duloksetiinin teho ja turvallisuus 30-120 mg kerran vuorokaudessa iäkkäillä potilailla, joilla on yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, oli samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa. Tiedot iäkkäistä potilaista, jotka ovat altistuneet enimmäisannokselle (120 mg päivässä), ovat kuitenkin rajallisia, ja siksi varovaisuutta suositellaan käytettäessä tätä annosta iäkkäiden potilaiden kanssa.

Pediatriset potilaat Duloksetiinia ei ole tutkittu alle 7-vuotiailla potilailla.

Kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, rinnakkaista kliinistä tutkimusta suoritettiin 800:lla 7–17-vuotiaalla lapsipotilaalla, joilla oli vakava masennus (ks. kohta 4.2). Näihin kahteen tutkimukseen sisältyi 10 viikon lumelääke ja aktiivinen (fluoksetiini) kontrolloitu akuutti vaihe, jota seurasi kuuden kuukauden aktiivisesti kontrolloitu jatkohoito. Duloksetiini (30-120 mg) eikä aktiivinen kontrolliryhmä (fluoksetiini 20-40 mg) eivät eronneet tilastollisesti lumelääkkeestä lähtötilanteen muuttuessa päätepisteeseen lasten masennuksen arviointiasteikon (CDRS-R) kokonaispistemäärässä. Haittavaikutuksista johtuvia keskeytyksiä oli duloksetiinia saaneilla potilailla useammin kuin fluoksetiinia saaneilla potilailla, mikä johtui pääasiassa pahoinvoinnista. 10 viikon akuutin hoitajakson aikana raportoitiin itsemurhakäyttäytymistä (duloksetiini 0/333 [0 %], fluoksetiini 2/225 [0,9 %], lumelääke 1/220 [0,5 %]). Koko 36 viikon tutkimusjakson aikana 6 potilaasta 333 potilaasta, jotka alun perin satunnaistettiin saamaan duloksetiinia, ja 3 225 potilaasta, jotka alun perin satunnaistettiin saamaan fluoksetiinia, koki itsemurhakäyttäytymistä (altistussäädetty ilmaantuvuus 0,039 tapahtumaa potilasvuotta kohden duloksetiinilla ja 0,026 fluoksetiinilla). Lisäksi yksi potilas, joka siirtyi lumelääkkeestä duloksetiiniin, koki itsemurhakäyttäytymistä duloksetiinin käytön aikana.

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus suoritettiin 272:lle 7–17-vuotiaalle potilaalle, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö. Tutkimus sisälsi 10 viikon lumekontrolloidun akuutin vaiheen, jota seurasi 18 viikon jatkohoitajakso. Tässä tutkimuksessa käytettiin joustavaa annostusohjelmaa, jotta annos nostettiin hitaasti 30 mg:sta kerran vuorokaudessa suurempiin annoksiin (enintään 120 mg kerran päivässä). Duloksetiinihoito osoitti tilastollisesti merkitsevästi enemmän GAD-oireiden paranemista mitattuna PARS-vakavuuspisteillä GAD:lle (keskimääräinen ero duloksetiin ja lumelääkkeen välillä 2,7 pistettä [95 % CI 1,3-4,0]) 10 viikon hoidon jälkeen. Vaikutuksen säilymistä ei ole arvioitu. Duloksetiini- ja plaseboryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa haittavaikutuksista johtuvien hoidon keskeyttämisessä 10 viikon akuutin hoitovaiheen aikana. Kaksi potilasta, jotka siirtyivät lumelääkkeestä duloksetiiniin akuutin vaiheen jälkeen, kokivat itsemurhakäyttäytymistä, kun he ottivat duloksetiinia jatkovaiheen aikana. Päätelemää kokonaishyöty/haittasuhteesta tässä ikäryhmässä ei ole tehty (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.8).

Yksi tutkimus on tehty lapsipotilailla, joilla on juveniili primaarinen fibromyalgia-oireyhtymä (JPFS), jossa duloksetiinilla hoidettu ryhmä ei eronnut lumeryhmästä ensisijaisen tehon mittaamiseksi. Siksi ei ole näyttöä tehosta tässä lapsipotilaspopulaatiossa. Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu rinnakkaistutkimus duloksetiinista suoritettiin 184 nuorelle, jotka olivat iältään 13–18 vuotta (keski-ikä 15,53 vuotta), joilla oli JPFS. Tutkimus sisälsi 13 viikon kaksoissokkojakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan duloksetiinia 30 mg/60 mg tai lumelääkettä päivittäin. Duloksetiini ei osoittanut tehoa kivun vähentämisessä mitattuna Brief Pain Inventory (BPI) -keskimääräisen kipupisteen päätepisteen ensisijaisella tulostittauksella: pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen muutos lähtötasosta BPI-keskimääräisessä kipupisteessä 13 viikon kohdalla oli -0,97 lumeryhmässä. verrattuna -1,62:een duloksetiinia 30/60 mg saaneessa ryhmässä (p = 0,052). Tämän tutkimuksen turvallisuustulokset vastasivat duloksetiinin tunnettua turvallisuusprofiilia.

Euroopan lääkevirasto on luopunut velvoitteesta toimittaa duloksetiinia sisältävällä vertailuvalmistella tehtyjen tutkimusten tulokset kaikissa lapsiväestön alaryhmissä vakavan masennuksen ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa. Katso kohdasta 4.2 tiedot käytöstä lapsilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Duloksetiinia annetaan yhtenä enantiomeerinä. Duloksetiini metaboloituu laajalti oksidatiivisten entsyymien (CYP1A2 ja polymorfinen CYP2D6) vaikutuksesta, minkä jälkeen konjugaatio tapahtuu. Duloksetiinin farmakokinetiikka osoittaa suurta yksilöiden välistä vaihtelua (yleensä 50-60 %), mikä johtuu osittain sukupuolesta, iästä, tupakoinnista ja CYP2D6-metaboloijasta.

Imeytyminen

Duloksetiini imeytyy hyvin oraalisien annosten jälkeen, ja C_{max} saavutetaan 6 tuntia annoksen jälkeen. Duloksetiinin absoluuttinen oraalinen hyötyosuus vaihteli välillä 32–80 % (keskiarvo 50 %). Ruoka viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamisaikaa 6 tunnista 10 tuntiin ja vähentää imeytymistä marginaalisesti (noin 11 %). Näillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä.

Jakelu

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

Biotransformaatio

Duloksetiini metaboloituu laajalti ja metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Sekä sytokromit P450-2D6 että 1A2 katalysoivat kahden päämetaboliitin, 4-hydroksiduloksetiinin glukuronidikonjugaatin ja 5-hydroksi-6-metoksiduloksetiinin sulfaattikonjugaatin, muodostumista. In vitro -tutkimusten perusteella duloksetiinin verenkierron olevien metaboliittien katsotaan olevan farmakologisesti inaktiivisia. Duloksetiinin farmakokinetiikkaa potilailla, jotka metaboloivat hitaasti CYP2D6:n suhteen, ei ole erityisesti tutkittu. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että duloksetiinin pitoisuus plasmassa on korkeampi näillä potilailla.

EliminaatioDuloksetiinin eliminaation puoliintumisaika on 8-17 tuntia (keskiarvo 12 tuntia). Laskimonsisäisen annoksen jälkeen duloksetiinin plasmapuhdistuma on 22-46 l/h (keskiarvo 36 l/h). Oraalisien annosten jälkeen duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma on 33-261 l/h (keskiarvo 101 l/h).

Erityisryhmät

Erityisryhmät

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

Ikä: Farmakokineettisiä eroja on havaittu nuorempien ja iäkkäiden (≥65-vuotiaiden) naisten välillä (AUC kasvaa noin 25 % ja puoliintumisaika on noin 25 % pidempi iäkkäillä), vaikka näiden muutosten suuruus ei riitä perustelemaan muutoksia annokseen. Yleisenä suosituksena on, että iäkkäitä hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta: Dialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaissairauspotilailla oli 2 kertaa korkeammat duloksetiinin C_{max}- ja AUC-arvot terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Duloksetiinin farmakokineettiset tiedot ovat rajalliset potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta: Keskivaikea maksasairaus (Child Pugh -luokka B) vaikutti duloksetiinin farmakokinetiikkaan. Verrattuna terveisiin koehenkilöihin, duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma oli 79 % pienempi, näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli 2,3 kertaa pidempi ja AUC oli 3,7 kertaa suurempi potilailla, joilla oli kohtalainen maksasairaus. Duloksetiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Imettävät äidit: Duloksetiinin jakautumista tutkittiin kuudella imettävällä naisella, vähintään 12 viikkoa synnytyksen jälkeen. Duloksetiinia havaitaan äidinmaidossa, ja vakaan tilan pitoisuudet äidinmaidossa ovat noin neljäsosa plasman pitoisuuksista. Duloksetiinin määrä äidinmaidossa on noin 7 µg/vrk käytettäessä 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Imetyksellä ei vaikuttanut duloksetiinin farmakokinetiikkaan.

Pediatriiset potilaat: Duloksetiinin farmakokinetiikka 7–17-vuotiailla lapsipotilailla, joilla oli vakava masennussairaus, 20–120 mg:n kerran vuorokaudessa suun kautta otetun annostelun jälkeen karakterisoitiin populaatiomallinnusanalyysien avulla, joka perustui kolmen tutkimuksen tietoihin. Mallin mukaan ennustetut duloksetiinin vakaan tilan plasmapitoisuudet lapsipotilailla olivat enimmäkseen aikuispotilailla havaittujen pitoisuuksien alueella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Duloksetiini ei ollut genotoksinen tavanomaisissa testeissä eikä karsinogeeninen rotilla. Rotan karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin monitumaisia soluja maksassa ilman muita histopatologisia muutoksia. Taustalla olevaa mekanismia ja kliinistä merkitystä ei tunneta. Naarashiirillä, jotka saivat duloksetiinia 2 vuoden ajan, hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien ilmaantuvuus lisääntyi vain suurilla annoksilla (144 mg/kg/vrk), mutta näiden katsottiin olevan toissijaisia maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiossa. Näiden hiiritietojen merkitystä ihmisille ei tunneta. Naarasrotilla, jotka saivat duloksetiinia (45 mg/kg/vrk) ennen parittelua ja sen aikana sekä varhaisraskauden aikana, emon ruuankulutus ja ruumiinpaino väheni, kiimakiertohäiriöt, elävänä syntymisindeksit ja jälkeläisten eloonjäänti vähenivät sekä jälkeläisten kasvun hidastuminen systeemisillä altistustasoilla suurin kliininen altistus (AUC). Kanilla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa havaittiin korkeampi kardiovaskulaaristen ja luuston epämuodostumien ilmaantuvuus, kun systeeminen altistus oli alle maksimaalisen kliinisen altistuksen (AUC). Epämuodostumia ei havaittu toisessa tutkimuksessa, jossa testattiin suurempi annos erilaista duloksetiinisuoloa. Rotilla tehdyissä prenataalisissa/postnataalisissa toksisuustutkimuksissa duloksetiini aiheutti haitallisia käyttäytymisvaikutuksia jälkeläisissä altistuksilla, jotka olivat alle maksimaalisen kliinisen altistuksen (AUC).

Nuorilla rotilla tehdyt tutkimukset paljastavat ohimeneviä vaikutuksia hermoikäytymiseen sekä merkittävästi vähentyneen ruumiinpainon ja ruoan kulutuksen; maksaentsyymien induktio; ja hepatosellulaarinen vakuolaatio annoksella 45 mg/kg/vrk. Duloksetiinin yleinen toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli samanlainen kuin aikuisilla rotilla. Ei-haittavaikutukseksi määritettiin 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

- sokeripalloja (sokerisiirappia, maissitärkkelystä, sakkaroosia)
- metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) dispersio 30 %
- hypromelloosi
- sakkaroosi
- vedetön kolloidinen piidioksidi
- talkki
- trietyylisitraatti
- glyseryylimonostearaatti
- trietyylisitraatti
- polysorbaatti 80

Kapselin kuori:

90 mg kapselit:

- titaanidioksidi (E171)
- gelatiini
- FCF - FD&C Blue 1 (kirkkaansininen FCF)
- FD&C Blue 2 (indigokarmiini)

120 mg kapselit:

- titaanidioksidi (E171)
- gelatiini
- FD&C Blue 2 (indigokarmiini)
- keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Alumiini/a lumiiniläpipainopakkaukset

Duloxetine Liconsa 90 mg kova enterokapseli on saatavana 28 ja 98 kapselin pakkauksissa.
Duloxetine Liconsa 120 mg kova enterokapseli on saatavana 28 ja 98 kapselin pakkauksissa.

Läpinäkyvä PVC/PCTFE -läpipainopakkaus alumiinifoliolla

Duloxetine Liconsa 90 mg kova enterokapseli on saatavana 28 ja 98 kapselin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorios Liconsa S.A.
C/ Dulcinea S/N,
28805, Alcalá de Henares, Madrid
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Duloxetine Liconsa 90 mg enterokapseli, kova	40415
Duloxetine Liconsa 120 mg enterokapseli, kova	40416

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23/08/2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duloxetine Liconsa 90 mg hårda enterokapslar
Duloxetine Liconsa 120 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller duloxetinhydroklorid motsvarande 90 mg duloxetin.
En kapsel innehåller duloxetinhydroklorid motsvarande 120 mg duloxetin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En 90 mg kapsel innehåller 193 mg sackaros
En 120 mg kapsel innehåller 257 mg sackaros

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård.

90 mg: Hård gelatinkapsel #0, cirka 21,7 mm lång, genomskinlig mörkblå överdel och genomskinlig ljusblå underdel.

120 mg: Hård gelatinkapsel #00, cirka 23,3 mm lång, genomskinlig mörkblå överdel och genomskinlig blå underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av egentlig depression.
Behandling av generaliserat ångestsyndrom.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Egentlig depression

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

Terapeutisk effekt observeras vanligen efter 2-4 veckors behandling.

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

Generaliserat ångestsyndrom

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

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Duloxetin 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). Duloxetin 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.

Utsättning av behandling

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

För doser som inte är möjliga med denna styrka, finns andra styrkor av detta läkemedel och andra läkemedel tillgängliga som innehåller duloxetin.

Administreringssätt

För oral användning.

Kapseln kan sväljas hel med vatten. Alternativt kan kapselinnehållet (granulat) strös på en liten mängd (tesked) äppelmos. Läkemedlet ska intas omedelbart efter det strötts på äppelmos, det ska sväljas helt

och ska inte sparas för senare intag. Innehållet ska inte tuggas eller krossas eftersom det kan förstöra drageringen av granulatet och duloxetin är ostabil i sura förhållanden (tex i magsäcken).

4.3 Kontraindikationer

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

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

Lever sjukdom med försämrad leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Duloxetin 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 duloxetin 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

Duloxetin ska användas med försiktighet till patienter med mani eller bipolär sjukdom och/eller kramper i anamnesen.

Mydriasis

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

Blodtryck och hjärtfrekvens

Hos vissa patienter har blodtrycksförhöjning och kliniskt signifikant hypertoni observerats, vilket kan bero på duloxetins noradrenerga effekt. Fall av hypertonisk kris har rapporterats för duloxetin, särskilt hos patienter med tidigare hypertoni. Adekvat kontroll av blodtrycket rekommenderas därför, särskilt under den första behandlingsmånaden, hos patienter med känd hypertoni och/eller annan hjärtsjukdom. Duloxetin bör användas med försiktighet hos patienter vilkas tillstånd kan äventyras av ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck. Försiktighet bör också iakttas när duloxetin ges samtidigt med läkemedel som kan hämma dess metabolism (se avsnitt 4.5). Hos patienter som erhållit en bestående blodtrycksförhöjning under behandling med duloxetin bör dossänkning eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8). Behandling med duloxetin 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 försämrad njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Serotonergt syndrom

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

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

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

Johannesört

En ökning av biverkningarna kan förekomma vid samtidig användning av duloxetin 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 uppnåtts. Eftersom det kan ta flera veckor innan förbättring uppnås bör patienterna följas upp noggrant fram till dess förbättring sker. Klinisk erfarenhet är att självmordsrisken kan vara förhöjd i det tidiga skedet av förbättringen.

Andra psykiatriska åkommor som duloxetin 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.

Barn och ungdomar under 18 år

Duloxetin ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva läkemedel, jämfört med patienter som behandlats med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar om behandling ska 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/noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI-läkemedel), inkluderande duloxetin. Duloxetin kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6). Försiktighet bör iaktas hos patienter som får antikoagulantia

och/eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex. NSAID eller acetylsalicylsyra [ASA]), och hos patienter med känd blödningsbenägenhet.

Hyponatremi

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

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 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 ska därför iakttas 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 (SSRIs) / serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRIs) kan orsaka symptom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symptomen har fortsatt trots utsättning av SSRI/SNRI.

Sackaros

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

Natrium

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

Alkohol

Försiktighet ska iakttagas vid alkoholintag och behandling med Duloxetine (se avsnitt 4.5)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Samtidig användning av Duloxetine Liconsas 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. Duloxetin ska 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 duloxetin ges i kombination med andra centralt aktiva läkemedel eller substanser, inklusive alkohol och sedativa (t.ex. bensodiazepiner, morfinliknande substanser, neuroleptika, fenobarbital, sederande antihistaminer).

Serotonerga läkemedel: I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI-preparat/SNRI-preparat i kombination med andra serotoninaktiva läkemedel. Försiktighet tillråds om duloxetin används i kombination med serotonergt potenta antidepressiva medel som SSRI-preparat, SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, MAO-hämmare såsom moklobemid eller linezolid, johannesört (*Hypericum perforatum*), eller triptaner, tramadol, petidin och tryptofan (se avsnitt 4.4).

Effekt av duloxetin på andra läkemedel

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

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

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

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

Effekter av andra läkemedel på duloxetin

Antacida och 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 (hämmning av serotoninåterupptaget).

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

Duloxetin ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret. Kvinnor ska rådas att informera läkaren om de blir gravida eller planerar att bli gravida under behandlingen.

Amning

En studie på 6 lakterande patienter som inte ammade sina barn visade att duloxetin utsöndras i modersmjölk i mycket ringa grad. Barnets dagliga dos (mg/kg) uppskattas till ungefär 0,14 % av moderns dos (se avsnitt 5.2). Eftersom säkerheten av duloxetin på barn är okänd rekommenderas inte duloxetin under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det finns en risk att duloxetin kan vara sederande och ge yrsel. Patienterna bör informeras om att undvika potentiellt farliga aktiviteter som att framföra fordon eller använda 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	Självmondsfantasier ^{5,7} Sömnstörningar Bruxism Desorientering Apati	Självmondsbeteende ^{5,7} Mani Hallucinationer Aggression och vrede ⁴	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
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>				
	Blodtrycksökning 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 leverenzymvärden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt ⁶ Gulsot ⁶	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Ökad svettning Utslag	Nattsvette Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvette Fotosensitivitetsreaktioner Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioneurotiskt ödem ⁶	Kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Muskuloskeletal smärta Muskelkramp	Muskelspänning Muskelryckningar	Trismus	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
	Dysuri Pollakisuri	Urinretention Blåstömnings-svårigheter Nykturi Polyuri Minskat urinflöde	Avvikande urinlukt	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Erektill dysfunktion Ejakulationsstörningar Fördröjd ejakulation	Gynekologisk blödning Menstruationsstörningar Sexuell funktionsstörning Testikelsmärta	Menopausala symtom Galaktorré Hyperprolaktinemi Postpartumblodning ⁶	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Ökad fallrisk ⁸ Trötthet	Bröstmärta ⁷ Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Frossa Sjukdomskänsla Känna sig varm Gångrubbing		
<i>Undersökningar</i>				
	Viktminskning	Viktökning Förhöjning av kreatininas i blodet Förhöjning av kalium i blodet	Ökning av blodkolesterol	

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

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

³ Se avsnitt 4.4.

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

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

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

⁷ Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.

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

⁹ Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar.

¹⁰ Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

d. Pediatrisk population

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

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

Studier på upp till 9 månader visade 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 (se detaljer nedan).

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 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 3 158 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.

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, placebokontrollerad 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 nytta/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 beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller duloxetin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av egentlig depression 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.

Metabolism

Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning, och metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Både CYP2D6 och CYP1A2 katalyserar bildningen av de två huvudmetaboliterna glukuronidkonjugat av 4-hydroxiduloxetin och sulfatkonjugat av 5-hydroxi-6-metoxiduloxetin. Baserat på studier in vitro anses metaboliterna av duloxetin i cirkulationen vara farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 har inte undersökts specifikt. Begränsade data tyder på att plasmanivåerna av duloxetin är högre hos dessa patienter.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Kön: Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan män och kvinnor (oralt plasmaclearance är cirka 50 % lägre hos kvinnor). Lägre dos till kvinnor rekommenderas dock ej, eftersom de köns specifika farmakokinetiska skillnaderna faller inom variationen för clearance.

Ålder: Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan yngre och äldre kvinnor (≥ 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 plasma-clearance 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 metabolers 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. Honnösa, 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 (glukossirap, majsstärkelse, sackaros)
- metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1) dispersion 30 %
- hypromellos

- sackaros
- kolloidal vattenfri kiseldioxid
- talk
- trietylcitrat
- glycerylmonostearat
- trietylcitrat
- polysorbat 80

Kapselhölje:

90 mg kapslar:

- titandioxid (E171)
- gelatin
- brilliantblå FCF
- indigokarmin

120 mg kapslar:

- titandioxid (E171)
- gelatin
- indigokarmin
- gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium / aluminiumblister

Duloxetine Liconsa 90 mg hårda enterokapslar finns i förpackningar på 28 och 98 kapslar.

Duloxetine Liconsa 120 mg hårda enterokapslar finns i förpackningar på 28 och 98 kapslar.

Genomskinligt PVC/PCTFE-blister med aluminiumfolie

Duloxetine Liconsa 90 mg hårda enterokapslar finns i förpackningar på 28 och 98 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorios Liconsa S.A.
C/ Dulcinea S/N,

28805, Alcalá de Henares, Madrid
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Duloxetine Liconsa 90 mg hårda enterokapslar 40415

Duloxetine Liconsa 120 mghårda enterokapslar 40416

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23/08/2023