

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Sandoz 30 mg kova enterokapseli

Duloxetine Sandoz 60 mg kova enterokapseli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Duloxetine Sandoz 30 mg

Yksi kapseli sisältää 30 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 1,85 mg laktoosia (monohydraattina), 0,167 mg alluranpunaista (E 129) ja 0,788 mg briljanttisinistä FCF (E 133).

### Duloxetine Sandoz 60 mg

Yksi kapseli sisältää 60 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 0,152 paraoranssia (E 110), 3,7 mg laktoosia (monohydraattina), 0,390 mg alluranpunaista (E 129) ja 1,852 mg briljanttisinistä FCF (E 133).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli.

### Duloxetine Sandoz 30 mg

Kapselissa on läpinäkymätön valkoinen runko-osa, jossa merkintä ”30”, ja läpinäkymätön tummansininen yläosa. Kapseli sisältää 4 valkoista tai luonnonvalkoista, pyöreää, kaksoiskuperaa tablettia.

Kapselin koko: noin 18 mm.

### Duloxetine Sandoz 60 mg

Kapselissa on läpinäkymätön kellanvihreä runko-osa, jossa merkintä ”60”, ja läpinäkymätön tummansininen yläosa. Kapseli sisältää 8 valkoista tai luonnonvalkoista, pyöreää, kaksoiskuperaa tablettia.

Kapselin koko: noin 24 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Masennuksen hoito.

Perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun hoito.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Duloxetine Sandoz on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### *Masennus*

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

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu turvallisuuskäytännöstä annoksia alkaen 60 mg kerran vuorokaudessa ja aina maksimiannokseen 120 mg vuorokaudessa. Ei kuitenkaan ole kliinistä näyttöä

siitä, että potilaat hyötyisivät annoksen suurentamisesta, jos vastetta ei saavuteta suositellulla aloitusannoksella.

Hoitovaste saadaan yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen.

Kun antidepressiivinen vaste on saavutettu, suositellaan hoidon jatkamista usean kuukauden ajan relapsin välttämiseksi. Potilaiden, jotka ovat hyötäneet duloksetiinihoidosta ja joilla on esiintynyt toistuvia masennusjaksoja, pitkäaikaishoitoa uusiutumisen ehkäisemiseksi voi jatkaa annoksella 60 – 120 mg vuorokaudessa.

#### *Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö*

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

Potilailla, joilla on samanaikainen depressio, aloitus- ja hoitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa (katso myös edellisen kappaleen annossuositus).

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

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

#### *Perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu*

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

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

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

#### *Eriyisryhmät*

##### *Iäkkäät henkilöt*

Vain ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei suositella. Kuten minkä tahansa lääkevalmisteen kohdalla varovaisuutta on kuitenkin noudatettava iäkkäitä henkilöitä hoidettaessa, ja etenkin jos masennuksen tai yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa käytetään duloksetiinin 120 mg:n vuorokausiannosta, josta on rajallisesti tietoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

Duloksetiinin tehoa ja turvallisuutta yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa pediatrialla 7–17-vuotiailla potilailla ei ole vahvistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Duloksetiinin turvallisuutta ja tehoa diabeettisen perifeerisen neuropatiakivun hoidossa ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla.

#### *Hoidon lopettaminen*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Duloksetiinin ja ei-selektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjät) samanaikainen käyttö on kontraindikoitu (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

Duloksetiinia ei tule käyttää samanaikaisesti fluvoksamiinin, siprofloksasiinin eikä enoksasiinin (voimakkaita CYP1A2-estäjiä) kanssa, sillä tällainen yhdistelmä suurentaa plasman duloksetiinipitoisuutta (ks. kohta 4.5).

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

Duloksetiinihoidon aloitus on kontraindikoitu potilailla, joilla on hoitamaton verenpainetauti, mikä voisi saattaa potilaat mahdollisen hypertensiivisen kriisin vaaraan (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Mania ja kouristukset*

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

#### *Mydriaasi*

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

#### *Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys*

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

Duloksetiinihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden verenpaine ei ole tasapainossa (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Serotoniinioireyhtymä*

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

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

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

#### *Mäkikuisma*

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

#### *Seksuaalinen toimintahäiriö*

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

#### *Itsemurha*

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

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

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

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

Potilaita ja etenkin niitä potilaita, joilla on lisääntynyt itsemurhan vaara, tulee seurata tarkasti

lääkehoidon aikana erityisesti hoidon alkuvaiheessa ja annosmuutosten jälkeen. Potilaille (ja heistä huolehtiville) tulee korostaa, että on tärkeää seurata, jos potilaan sairaudentila huononee, potilaalle tulee itsemurha-ajatuksia / -käyttäytymistä tai potilas käyttäytyy epätavallisesti. Jos näitä oireita ilmaantuu, on otettava välittömästi yhteys lääkäriin.

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

#### *Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla*

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

#### *Verenvuoto*

Verenvuotoa, kuten mustelmamuodostusta, purppuraa ja suolistovuotoja on ilmoitettu selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin/ noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) myös duloksetiinin käytön yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät verenhyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet tai asetyyliäilyliihappo (ASA)) sekä potilailla, joilla tiedetään olevan verenvuototaipumus.

#### *Hyponatremia*

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

#### *Hoidon lopettaminen*

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä etenkin jos hoito lopetetaan äkillisesti (katso kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittavaikutuksia esiintyi duloksetiinihoidossa olleista potilaista noin 45 %:lla ja potilaista, jotka olivat saaneet plasebohoitoa 23 %:lla. Riski vieroitusoireisiin SSRI:n ja SRNI:n yhteydessä saattaa riippua monista tekijöistä sisältäen hoidon keston ja annoksen sekä annoksen pienentämisen. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4.8. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla oireet saattavat olla vaikea-asteisia. Ne yleensä ilmaantuvat muutamien ensimmäisten päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Tällaisia oireita on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, jotka ovat tahattomasti jättäneet lääkkeen ottamatta. Yleensä nämä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti kahden viikon sisällä, vaikka jollain yksilöllä ne saattavat pitkittyä (2-3 kuukautta tai enemmän). Siksi on järkevää, että duloksetiinia vähennetään asteittain hoidon lopettamisen yhteydessä vähintään kahden viikon ajan potilaan tarpeet huomioiden (katso kohta 4.2).

#### *Iäkkäät henkilöt*

Duloksetiinin 120 mg:n vuorokausiannoksen käytöstä masennuksen ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoitoon iäkkäille henkilöille on rajallisesti tietoa. Siksi maksimiannoksen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### *Akatisia/psikomotorinen levottomuus*

Duloksetiinin käyttö on yhdistetty akatisian kehittymiseen, jota luonnehtii subjektiivisesti epämiellyttävä tai häiritsevä rauhattomuus ja tarve liikkua ja usein lisäksi kykenemättömyys istua tai

seistä paikallaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyi tällaisia oireita annoksen nostaminen voi olla haitallista.

#### *Lääkkeet, jotka sisältävät duloksetiinia*

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

#### *Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit*

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

Duloxetine Sandoz 30 mg ja 60 mg kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Duloxetine Sandoz 30 mg ja 60 mg kapselit sisältävät alluranpunaista (E 129), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Duloxetine Sandoz 30 mg ja 60 mg kapselit sisältävät briljanttisinisistä FCF (E 133), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Duloxetine Sandoz 30 mg ja 60 mg kapselit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Duloxetine Sandoz 60 mg kapselit sisältävät paraoranssia (E 110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Duloksetiinin ja selektiivisten reverssiibelien MAO:n estäjien, kuten moklobemidin, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Antibiootti linetsolidi on reverssiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä, jota ei pitäisi antaa potilaille, joita hoidetaan duloksetiinilla (ks. kohta 4.4).

*CYP1A2:n estäjät:* CYP1A2 osallistuu duloksetiinin metaboliaan, joten voimakkaan CYP1A2:n estäjän samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa duloksetiinipitoisuuksia. Fluvoksamiini (100 mg kerran vuorokaudessa), joka on voimakas CYP1A2:n estäjä, pienensi duloksetiinin näennäistä plasmapuhdistumaa noin 77 % ja nosti altistusta (AUC<sub>0-t</sub>) 6-kertaiseksi. Siksi duloksetiinia ei tule antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP1A2:n estäjien kuten fluvoksamiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

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

*Serotonergiset lääkkeet:* Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä ja serotonergisia lääkkeitä samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvoin serotoniinioireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä duloksetiinia samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kuten SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden, trisyklisten masennuslääkkeiden kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, MAO:n estäjien kuten moklobemidin tai linetsolidin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai triptaanien, tramadolin, petidiinin tai

tryptofaanin kanssa (ks.kohta 4.4).

#### *Duloksetiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin*

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

*CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet:* Duloksetiini on keskivahva CYP2D6 inhibiittori. Kun duloksetiinia annetaan annoksella 60 mg kahdesti päivässä yhdessä desipramiinin kerta-annoksen kanssa, mikä on CYP2D6 entsyymien substraatti, kasvoi desipramiinin AUC kolminkertaisesti. Duloksetiinin (40 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurentaa tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) vakaan tilan AUC-arvoa 71 % mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksyyli metaboliitin farmakokinetiikkaan, eikä duloksetiiniannoksen säätöä suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos duloksetiinin kanssa annetaan samanaikaisesti pääasiassa CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvia lääkkeitä (risperidoni, trisykliset masennuslääkkeet kuten nortriptyliini, amitriptyliini ja imipramiini) etenkin, jos niiden terapeuttinen leveys on kapea (kuten flekainidi, propafenoni ja metoprololi).

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

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

#### *Muiden lääkeaineiden vaikutukset duloksetiiniin*

*Antasidit ja H<sub>2</sub>-salpaajat:* 40 mg duloksetiinia oraalisesti samanaikaisesti alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien tai famotidiinin kanssa ei vaikuttanut merkitsevästi duloksetiinin imeytymisnopeuteen eikä imeytymisen määrään.

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Duloksetiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tutkimustietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, kun duloksetiinin systeemisen altistuksen taso (AUC) oli alhaisempi kuin maksimaalinen kliininen altistus (ks. kohta 5.3).

Mahdollista vaaraa ihmiselle ei tiedetä.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN, persistent pulmonary hypertension in the newborn). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja SNRI-lääkkeiden käytön välillä, niin mahdollista riskiä ei voida sulkea pois duloksetiinin käytön yhteydessä, ottaen huomioon sen vaikutusmekanismien (serotoniinin takaisinoton esto). Kuten muidenkin serotoninergeisten lääkeaineiden kohdalla vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita, jos äiti on käyttänyt duloksetiinia raskauden loppuvaiheessa. Duloksetiinilla havaittuja vieroitusoireita voivat olla hypotonia, vapina, tärinä, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja epileptiformiset kohtaukset. Suurin osa tapauksista on ollut joko välittömästi syntymän jälkeen tai muutaman päivän sisällä syntymästä.

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

#### *Imettäminen*

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

#### *Hedelmällisyys*

Duloksetiinilla ei ole vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ja vaikutus naisiin oli selvää vain annoksilla, jotka aiheuttivat äidille toksisuutta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### *a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

Yleisimmoin ilmoitettuja haittavaikutuksia duloksetiinia saaneilla potilailla olivat pahoinvointi, päänsärky, suun kuivuminen, uneliaisuus ja huimaus. Suurin osa yleisistä haittavaikutuksista oli kuitenkin lieviä tai kohtalaisia, ne ilmenivät yleensä hoidon alkuvaiheessa, ja useimmat vähenivät hoidon jatkuessa.

#### *b. Haittavaikutustaulukko*

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

#### *Taulukko 1: haittavaikutukset*

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

Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>				
		kurkunpääntulehdus		
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
			anafylaksia, yliherkkyys	
<i>Umpieritys</i>				
			kilpirauhasen vajaatoiminta	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	ruokahalun heikentyminen	hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetespotilailla)	kuivuminen, hyponatremia, SIADH <sup>6</sup>	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				



	unettomuus, kiihtyneisyys, sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen, ahdistuneisuus, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet	itsemurha-ajatukset <sup>5,7</sup> , unihäiriö, hampaiden narskuttelu, desorientaatio, apatia	itsehämmentävä käyttäytyminen <sup>5,7</sup> , mania, hallusinaatiot, aggressio ja viha <sup>4</sup>	
<i>Hermosto</i>				
päänsärky, uneliaisuus	huimaus, vetämättömyys, vapina, parestesia	myoklonus, akatisia <sup>7</sup> , hermostuneisuus, keskittymishäiriö, makuaistinhäiriö, dyskinesia, levottomat jalat – oireyhtymä, huonon unen laatu	serotoniini-oireyhtymä <sup>6</sup> , kouristus <sup>1</sup> , psykomotorinen levottomuus <sup>6</sup> , extrapyramidaalioireet <sup>6</sup>	
<i>Silmät</i>				
	näön hämärtyminen	mydriaasi, näön heikkeneminen	glaukooma	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
	korvien soiminen <sup>1</sup>	kiertohuimaus, korvakipu		
<i>Sydän</i>				
	sydämen tykytys	takykardia, supraventrikulaariset rytmihäiriöt, pääasiassa eteisvärinä		
<i>Verisuonisto</i>				
	kohonnut verenpaine <sup>3</sup> , kuumotus	pyörtyminen <sup>2</sup> , hypertensio <sup>3,7</sup> , ortostaattinen hypotensio <sup>2</sup> , ääreisosien kylmyys	hypertensiivinen kriisi <sup>3,6</sup>	
<i>Hengitys-, rintakehä- ja välikarsina</i>				
	haukottelu	kurkun kireys, nenäverenvuoto	interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>10</sup> eosinofiilinen keuhkokuume <sup>6</sup>	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
pahoinvointi, suunkuivu-minen	ummetus, ripuli, vatsakipu, oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat	suolisto-verenvuoto <sup>7</sup> , gastroenteriitti, röyhtäily, gastriitti, dysfagia	stomatiitti, veriuloste, pahanhajuinen hengitys, mikroskooppinen koliitti <sup>9</sup>	
<i>Maksa ja sappi</i>				

		hepatiitti <sup>3</sup> , kohonneet maksaentsyymit (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi), akuutti maksan toimintahäiriö	maksan vajaatoi- minta <sup>6</sup> , keltaisuus <sup>6</sup>	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	lisääntynyt hikoilu, ihottuma	yöhikoilu, urtikaria, kontakti- dermatiitti, kylmänhiki, valoyliherk- kyysreaktiot, lisääntynyt mustelma taipumus	Stevens- Johnsonin oireyhtymä <sup>6</sup> , angioneuroottinen edeema <sup>6</sup>	Ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	tuki- ja lii- kuntaelinkipu, lihaskouristus	lihaskireys, lihasnykäykset	leukalukko	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
	dysuria, tihentynyt virtsaaminen	virtsaampi, virtsaamisen aloittamis- vaikeudet, tihentynyt öinen virtsaamistarve, runsavirtsaisuus, virtsasuihkun heikentyminen	poikkeava virtsanhaju	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	erektiohäiriö, ejakulaatio- häiriö, viivästynyt ejakulaatio	gynekologinen verenvuoto, kuukautishäiriöt, seksuaalisten toimintojen häiriintyminen, kipu kiveksissä	vaihdevuosisoireet, galaktorrea, hyperprolakti- nemia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	kaatuilu <sup>8</sup> , uupumus	rintakipu <sup>7</sup> , outo olo, kylmän tuntemukset, jano, vilunväristykset, huonovointisuus, kuuman tuntemukset, kävelyhäiriö		
<i>Tutkimukset</i>				
	painon lasku	painon nousu, veren kreatiinikinaasin nousu, suurentunut veren kaliumarvo	suurentunut veren kolesteroli	

<sup>1</sup>Kouristuksia ja korvien soimista on ilmoitettu myös hoidon lopettamisen jälkeen.

<sup>2</sup>Ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa.

<sup>3</sup>Katso kohta 4.4.

<sup>4</sup>Aggressiota ja vihaa on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa ja hoidon lopettamisen jälkeen.

<sup>5</sup>Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohta 4.4).

<sup>6</sup>Arvioitu esiintyvyys kauppaantulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista, joita ei havaittu plasebokontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa.

<sup>7</sup>Ei tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboon nähden.

<sup>8</sup>Kaatuilu oli yleisempää iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla).

<sup>9</sup>Arvioitu esiintyvyys perustuen kaikkeen kliiniseen tutkimustietoon.

<sup>10</sup>Arvioitu yleisyys perustuu lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin.

#### *c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

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

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

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

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

#### *d. Pediatriset potilaat*

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

Kliinisissä tutkimuksissa alun perin duloksetiinille satunnaistettujen yhteensä 467 pediatrisen potilaan paino laski keskimäärin 0,1 kg 10 viikossa, kun plasebolla hoidetuilla 353 potilaalla paino lisääntyi keskimäärin 0,9 kg. Sen jälkeen tehdyissä yli neljän - kuuden kuukauden jatkotutkimuksissa potilaiden paino näytti keskimäärin palaavan ikätason ja sukupuolen lähtötasoennusteen mukaiselle painokäyrälle.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia, joissa duloksetiiniannos oli 5400 mg (yksin tai yhdistettynä muihin lääkkeisiin) on ilmoitettu. Joitakin kuolemantapauksia on todettu, etupäässä yliannostuksissa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, mutta myös duloksetiinia yksin käytettäessä annoksen ollessa keskimäärin 1000 mg. Yliannostuksen (duloksetiini yksin tai yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa) merkkeinä ja oireina olivat esimerkiksi uneliaisuus, kooma, serotoniinioireyhtymä, kouristukset, oksentelu ja takykardia.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet. ATC-koodi: N06AX21.

#### *Vaikutusmekanismi*

Duloksetiini on sekä serotoniinin (5-HT) että noradrenaliinin (NA) takaisinoton estäjä. Se on myös heikko dopamiinin takaisinoton estäjä, jolla ei ole merkittävää affiniteettia histaminergisiin, dopaminergisiin, kolinergisiin eikä adrenergisiin reseptoreihin. Eläimillä duloksetiini suurentaa annoksesta riippuvalla tavalla serotoniinin ja noradrenaliinin solunulkoisia pitoisuuksia eri aivoalueilla.

#### *Farmakodynaaminen vaikutus*

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

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

*Masennus:* Duloksetiinia tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 3158 potilasta (altistus 1,285 potilasvuotta), jotka täyttivät masennuksen DSM-IV-kriteerit. Duloksetiinin tehokkuus suositusannoksella 60 mg kerran vuorokaudessa osoitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa, kiinteää annosta käyttäen tehdyssä akuuttitutkimuksessa aikuisilla avohoitopotilailla, joilla oli masennustila. Kaiken kaikkiaan duloksetiinin tehokkuus on osoitettu vuorokausiannoksilla 60–120 mg viidessä seitsemästä satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, plasebokontrolloidusta, kiinteää annosta käyttäen tehdystä akuuttitutkimuksesta aikuisilla avohoitopotilailla, joilla oli masennustila.

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

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

Plasebokontrolloidussa 52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa toistuvasti masentuneet duloksetiinillä satunnaistetut potilaat olivat merkitsevästi pidempään oireettomia ( $p < 0,001$ ) kuin plasebolle satunnaistetut potilaat. Kaikki potilaat olivat aikaisemmin hyötynneet 28-34 viikon duloksetiinihoidosta vuorokausiannoksella 60-120 mg. 52 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana 14,4 % :lle duloksetiinia ja 33,1 % :lle plaseboa saaneista potilaista ilmaantui uudelleen masennusoireita ( $p < 0,001$ ).

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

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

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

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

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

Molemmissa tutkimuksissa duloksetiini 60 mg kerran päivässä ja 60 mg kahdesti päivässä vähensi potilaiden kokemaa kipua merkitsevästi verrattuna plaseboon. Joillekin potilaille kivun lieveneminen oli ilmeistä jo ensimmäisen hoitoviikon aikana. Keskimääräisessä paranemisessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, kun verrattiin kahta vaikuttavaa hoitovaihtoehtoa. Noin 65 % duloksetiinilla hoidetuista potilaista ja 40 % plasebolla hoidetuista potilaista ilmoitti kivun vähentyneen ainakin 30 %. Vastaavat luvut vähintään 50 %:n kivun vähenemiselle olivat 50 % ja 26 %. Kliininen vaste (kivun väheneminen 50 % tai enemmän) analysoitiin vielä sen suhteen, kokiko potilas hoidon aikana uneliaisuutta vai ei. Niiden potilaiden joukossa, joilla ei esiintynyt uneliaisuutta, sai 47 % duloksetiinia käyttäneistä ja 27 % plaseboa käyttäneistä kliinisen vasteen. Uneliaisuutta kokeneiden potilaiden joukossa kliininen vaste tuli 60 %:lle duloksetiinia käyttäneistä ja 30 %:lle plaseboa käyttäneistä. Jos potilas ei saanut 30 %:n kivun lievitystä 60 vuorokauden hoidon kuluessa, oli epätodennäköistä, että hoidon jatkaminen olisi muuttanut hoitovastetta.

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

### *Pediatriset potilaat*

Duloksetiinia ei ole tutkittu alle 7-vuotiailla.

Kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, rinnakkaista kliinistä tutkimusta toteutettiin 800 pediatrisella 7-17 -vuotiaalla masennuspotilaalla (katso kohta 4.2). Nämä kaksi tutkimusta sisälsivät 10 viikon plasebo- ja aktiivikontrolloidun (fluoksetiini) jakson, jota seurasi 6 kuukauden aktiivi jatkohoito. Lasten depression arviointiasteikon (CDRAS-R) kokonaispisteiden muutoksessa lähtötason ja päätepisteen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboon verrattuna duloksetiini- (30-120 mg) eikä aktiivikontrollihaarassa (fluoksetiini 20-40 mg). Duloksetiinia saaneet potilaat keskeyttivät tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi useammin kuin fluoksetiinilla hoidetut potilaat, enimmäkseen pahoinvoinnin takia. 10 viikon hoitajakson aikana raportoitiin itsetuhoista käyttäytymistä (duloksetiini 0/33 [0%], fluoksetiini 2/225 [0.0%], plasebo 1/220 [0.5%]). Kaikkiaan 36-viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana kuusi 333:sta alun perin duloksetiinille satunnaistetusta potilaasta ja kolme 225:sta alun perin fluoksetiinille satunnaistetusta potilaasta koki itsetuhoista käyttäytymistä (altistus vakioitu ilmaantuvuus oli duloksetiinilla 0.039 tapahtumaa potilasvuodessa ja fluoksetiinilla 0.026 tapahtumaa potilasvuodessa). Lisäksi yksi plasebosta duloksetiinille vaihtanut potilas koki itsetuhoista käytöstä saadessaan duloksetiinia.

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus toteutettiin 272:lla 7–17-vuotiaalla yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä sairastavalla potilaalla. Tutkimus sisälsi 10 viikon plasebokontrolloidun akuutin jakson, jota seurasi 18 viikon jatkohoito. Tutkimuksessa käytettiin joustavaa annostelua, jossa sallittiin annoksen hidas nostaminen 30 mg:n vuorokausiannoksesta korkeampiin annoksiin (maksimissaan 120 mg/vrk). Duloksetiinihoidolla osoitettiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi parannus yleistyneen ahdistuneisuushäiriön oireissa PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale) -asteikolla mitattuna 10 viikon kohdalla (duloksetiinin ja plasebon keskimääräinen ero 2.7 pistettä [95% CI 1.3-4.0]). Tehon säilymistä ei ole arvioitu. Hoidon keskeyttämisessä haittavaikutusten vuoksi ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa duloksetiini- ja plaseboryhmien välillä 10 viikon akuutin jakson aikana. Kaksi potilasta, jotka siirtyivät plaseboryhmästä duloksetiinille akuutin jakson jälkeen, kokivat itsetuhoista käyttäytymistä saadessaan duloksetiinia jatkohoidon aikana. Hyöty/riski –kokonaisarviota tässä ikäryhmässä ei ole määritelty (katso myös kohdat 4.2 ja 4.8).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset duloksetiinia sisältävän referenssivalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien masennuksen, perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa. Käyttö lapsilla, katso kohta 4.2.

## **5.2 Farmakokineetikka**

Duloksetiinilla on yksi enantiomeeri. Duloksetiini metaboloituu kokonaan hapettavien entsyymien

vaikutuksesta (CYP1A2 ja polymorfinen CYP2D6) sekä myöhemmin konjugoitumalla. Duloksetiinin farmakokinetikassa on suuria yksilöllisiä eroja (yleensä 50-60 %), johtuen osaksi sukupuolesta, iästä, tupakoinnista ja CYP2D6-metaboloijaominaisuuksista.

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

*Jakautuminen:* Duloksetiini sitoutuu noin 96 %:sti ihmisen plasmaproteiineihin. Duloksetiini sitoutuu sekä albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaikuta proteiiniin sitoutumiseen.

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

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

#### *Erityisryhmät*

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

*Ikä:* Nuorten ja iäkkäiden ( $\geq 65$  vuotta) naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (iäkkäillä AUC-arvo on noin 25 % suurempi ja puoliintumisaika noin 25 % pidempi), mutta nämä erot eivät ole niin suuria, että annosta tulisi niiden perusteella muuttaa. Yleisesti suositellaan noudattamaan varovaisuutta iäkkäitä henkilöitä hoidettaessa (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

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

*Maksan vajaatoiminta:* Kohtalaisen vaikea maksasairaus (Child Pugh luokka B) vaikutti duloksetiinin farmakokinetikkaan. Terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna potilailla, joilla oli kohtalaisen vaikea maksasairaus, duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma oli 79 % pienempi, näennäinen terminaalinen puoliintumisaika 2,3 kertaa pidempi ja AUC-arvo 3,7 kertaa suurempi. Duloksetiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

*Imettävät äidit:* Duloksetiinin jakautumista ja eliminoitumista elimistössä tutkittiin kuudella imettävällä naisella, vähintään 12 viikkoa synnytyksen jälkeen. Duloksetiini erittyy äidinmaitoon ja vakaantilan pitoisuudet äidinmaidossa ovat suunnilleen neljäsosa plasmassa olevasta pitoisuudesta. Duloksetiinin määrä äidinmaidossa on suunnilleen 7 mikro g/päivä, kun annos on 40 mg kahdesti päivässä. Imetyks ei vaikuttanut duloksetiinin farmakokinetikkaan.

*Pediatriiset potilaat:* Duloksetiinin farmakokinetiikka 7-17 -vuotiailla pediatriisilla masennusta sairastavilla potilailla, jotka olivat oraalisella 20-120 mg päivittäisellä annoksella, karakterisoitiin käyttäen populaation mallinusanalyysiä perustuen kolmen tutkimuksen tietoihin. Mallilla ennustettu duloksetiinin vakaantilan plasmakonsentraatio pediatriisilla potilailla oli enimmäkseen aikuisilla

havaittujen pitoisuuksien rajoissa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Tutkimukset nuorilla rotilla paljastivat ohimenevää vaikutusta hermokäyttäytymiseen, kuten myös merkittävää laskua painossa ja ruuan kulutuksessa, maksaentsyymien tuotossa ja hepatosellulaarisen solurakkuloiden muodostumisessa tasolla 45mg/kg/päivä. Yleinen duloksetiinin toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli samanlainen kuin aikuisilla rotilla. Altistustason, jolla haittavaikutuksia ei voitu havaita määritettiin olevan 20 mg/kg/päivässä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### **Kapselin sisältö:**

Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni K-30  
Talkki  
Magnesiumstearaatti  
Natriumstearyylifumaraatti  
Hypromelloosiasetaattisukkinaatti  
Titaanidioksidi (E 171)  
Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi/HPMC 2910 3 cP  
Hypromelloosi/HPMC 2910 15 cP  
Hypromelloosi/HPMC 2910 50 cP  
Makrogoli 4000

#### **Kapselin kuori:**

Gelatiini  
Titaanidioksidi (E 171)  
Briljanttisininen FCF (E 132)  
Alluranpunainen (E 129)

Lisäksi 60 mg kapseli:

Kinoliinikeltainen (E 104)  
Paraoranssi FCF (E 110)

#### **Painoväri:**



Shellakka  
Indigokarmiini (E 132)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Propyleeniglykoli (E 1520)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
HDPE-purkit: avaamisen jälkeen 3 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30° C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PCTFE//Al läpipainopakkaukset  
PA/Al/PVC// Al läpipainopakkaukset  
Pakkauskoot:  
Duloxetine Sandoz 30 mg: 7, 14, 28, 30 ja 98 kapselia  
Duloxetine Sandoz 60 mg: 14, 28, 30, 56, 84 ja 98 kapselia

HDPE-purkit, joissa lapsiturvallinen PP-kierrekorkki  
Pakkauskoiko: 30, 120 ja 200 kapselia (pakkauskoiko 120 ja 200 kapselia vain sairaalakäyttöön ja annosjakeluun)

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

30 mg: 33732  
60 mg: 33733

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.05.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.07.2019