

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Loxentia 20 mg kova enterokapseli  
Loxentia 40 mg kova enterokapseli

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova enterokapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 20 mg:aa duloksetiinia.  
Yksi kova enterokapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 40 mg:aa duloksetiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi.

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli

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

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Loxentia on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

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

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät henkilöt*

Iäkkäiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

##### *Hoidon lopettaminen*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

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

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

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

#### *Mania ja kouristukset*

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

### *Serotoniinioireyhtymä*

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

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

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

### *Mäkikuisma*

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

### *Mydriaasi*

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

### *Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Verenvuoto*

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

### *Hoidon lopettaminen*

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

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

#### *Hyponatremia*

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

#### *Masennus, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen*

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

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

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

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

#### *Lääkkeet, jotka sisältävät duloksetiinia*

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

#### *Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit*

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

#### *Akatisia/psykomotorinen levottomuus*

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

#### *Seksuaalinen toimintahäiriö*

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

#### *Sakkaroosi*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Duloksetiin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin*

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

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

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

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

*Duloksetiiniin kohdistuvia lääkeyhteisvaikutuksia*

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

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

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

### Hedelmällisyys

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

### Raskaus

Duloksetiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää 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 loppuajana, 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 vaikutusmekanismin (serotoniinin takaisinoton esto).

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

Havaintotietojen perusteella on näyttöä siitä, että synnytyksen jälkeisen verenvuodon riski on suurentunut (vähemmän kuin kaksinkertaiseksi) synnytyksestä edeltäneen kuukauden aikana tapahtuneen duloksetiini-*l*istuksen jälkeen.

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

#### Imetys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### *a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

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

#### *b. Haittavaikutustaulukko*

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

#### *Taulukko 1: Haittavaikutukset*

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

Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>				
		Kurkunpääntulehdus		
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
		Yliherkkyys	Anafylaksi	
<i>Umpieritys</i>				
		Kilpirauhasen vajaatoiminta		

<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	Ruokahalun heikentyminen	Kuivuminen	Hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetespotilailla), hyponatremia, SIADH <sup>6</sup>	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
	Unettomuus, agitaatio, sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen, ahdistuneisuus, unihäiriö	Hampaiden narskutus, desorientaatio, apatia, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet	Itsemurhakäyttäytyminen <sup>5,6</sup> , itsemurha-ajatukset <sup>5,7</sup> , mania <sup>6</sup> , hallusinaatiot, aggressio ja viha <sup>4,6</sup>	
<i>Hermosto</i>				
	Päänsärky, heitehuimaus, letargia, uneliaisuus, vapina, parestesia	Hermostuneisuus, keskittymishäiriö, makuaistin häiriö, huono unenlaatu	Serotoniinioireyhtymä <sup>6</sup> , kouristukset <sup>1,6</sup> , myoklonus, akatisia <sup>6</sup> , psykomotorinen levottomuus <sup>6</sup> , ekstrapyramidaalioireet <sup>6</sup> , dyskinesia, levottomat jalat -oireyhtymä	
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi, näön heikkeneminen, silmien kuivuminen	Glaukooma	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
	Kiertohuimaus	Korvien soiminen <sup>1</sup> , korvakipu		
<i>Sydän</i>				
		Sydämentykytys, takykardia	Supraventrikulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä <sup>6</sup>	
<i>Verisuonisto</i>				
	Hypertensio <sup>5,7</sup> , kuumotus	Pyörtyminen <sup>2</sup> , kohonnut verenpaine <sup>3</sup>	Hypertensiivinen kriisi <sup>3</sup> , ortostaattinen hypotensio <sup>2</sup> , ääreisosien kylmyys	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
		Haukottelu	Kurkun kireys, nenäverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>10</sup> Eosinofiilinen keuhkokuume <sup>6</sup>	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus	Ripuli, vatsakipu, oksentelu, dyspepsia	Suolistoverenvuoto <sup>7</sup> , gastroenteriitti, stomatiitti, röyhtäily, gastriitti, dysfagia, ilmavaivat, pahanhajuinen hengitys	Veriuloste, mikroskooppinen koliitti <sup>9</sup>	
<i>Maksa ja sappi</i>				
		Hepatiitti <sup>3</sup> , kohonneet maksaentsyymit	Maksan vajaatoiminta <sup>6</sup> , keltaisuus <sup>6</sup>	



		(ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi), akuutti maksavaurio		
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Lisääntynyt hikoilu	Ihottuma, yöhikoilu, urtikaria, kontaktidermatiitti, kylmänhiki, lisääntynyt mustelmataipumus	Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>6</sup> , angioneuroottinen edeema <sup>6</sup> , valoyliherkkyysreaktiot	Ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
		Tuki- ja liikuntaelinkipu, lihaskireys, lihaskouristus, leukalukko	Lihasnykäykset	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
		Virtsaamisen aloittamisvaikeudet, dysuria, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, tihentynyt virtsaaminen, poikkeava virtsanhaju	Virtsaampi <sup>6</sup> , runsasvirtsaus, virtsasuihkun heikentyminen	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
		Gynekologinen verenvuoto, vaihdevuosisoireet	Kuukautishäiriöt, galaktorrea, hyperprolaktinemia, synnytyksenjälkeinen verenvuoto <sup>6</sup>	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
Uupumus	Astenia, vilunväristykset	Rintakipu <sup>1</sup> , kaatuilu <sup>8</sup> , outo olo, kylmän tuntemukset, jano, huonovointisuus, kuuman tuntemukset	Kävelyhäiriö	
<i>Tutkimukset</i>				
		Painonlasku, painonnousu, suurentunut veren kolesteroli, veren kreatiinikinaasin nousu	Suurentunut veren kaliumarvo	

<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>. Ks. kohta 4.4.

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

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

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

<sup>7</sup>. Ei tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen 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 heitehuimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia tai sähköiskua muistuttavat tuntemukset etenkin päässä), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), uupumus, uneliaisuus, agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentaminen, vapina, päänsärky, lihaskipu, ärtyvyys, ripuli, lisääntynyt hikoilu ja kiertoahuimaus.

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

Duloksetiinihoitoa saaneiden potilaiden QT<sub>c</sub>-aika ei eronnut lumelääkettä saaneiden potilaiden QT<sub>c</sub>-ajasta. Duloksetiinia saaneiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä kliinisesti merkitseviä eroja ei liioin havaittu seuraavissa EKG-muutujissa: QT, PR, QRS ja QT<sub>c</sub>B.

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, Muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX21

### Vaikutusmekanismi

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

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Duloksetiinin tehoa on arvioitu pisimmillään 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. Duloksetiinin kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei ole osoitettu naisilla, joilla on lievä ponnistusinkontinenssi, jonka määritelmä satunnaistetuissa tutkimuksissa oli alle 14 inkontinenssiepisodia viikossa. Saattaa olla, ettei näillä naisilla ole Loxentiasta enempää hyötyä kuin mitä saadaan muiden konservatiivisempien käyttäytymiseen liittyvien hoitotoimien avulla.

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

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

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

## *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset duloksetiinivalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien ponnistusinkontinenssin hoidossa (ks. kohta 4.2, ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

### E erityiset potilasryhmät

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

*Ikä:* Nuorten ja iäkkäiden ( $\geq 65$  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 säätää. Varovaisuuden noudattamista iäkkäiden hoidossa suositellaan yleisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

*Maksan vajaatoiminta:* Kohtalaisen vaikea maksasairaus (Child-Pugh-luokka B) vaikutti duloksetiinin farmakokineetiikkaan. Terveisiin verrattuna potilailla, joilla oli kohtalaisen vaikea maksasairaus,

duloksetiin näennäinen puhdistuma plasmassa oli 79 % pienempi, näennäinen terminaalinen puoliintumisaika 2,3 kertaa pidempi ja AUC-arvo 3,7 kertaa suurempi. Duloksetiini ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta.

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### *Kapselin sisältö*

Sokeripallot (sakkaroosi, maissitärkkelys)  
Hypromelloosi 6cP  
Sakkaroosi  
Hypromelloosiftalaatti  
Talkki  
Trietyylisitraatti

#### *Kapselin kuori*

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)  
Indigotiini (E132)  
Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 40 mg:n kapseleissa  
Punainen rautaoksidi (E172) – vain 40 mg:n kapseleissa  
Muste (shellakka, musta rautaoksidi [E172])

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

20 mg: 32577

40 mg: 32578

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.6.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.1.2020