

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetin STADA 20 mg enterokapseli, kova

Duloxetin STADA 40 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterokapseli, kova sisältää 20 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi enterokapseli, kova sisältää 44 mg sakkaroosia.

Yksi enterokapseli, kova sisältää 40 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi enterokapseli, kova sisältää 88 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

Duloxetin STADA 20 mg kapseleissa on sininen runko-osa ja sininen kansiosa ja niiden sisällä on luonnonvalkoisia enterorakeita. Kapseleiden pituus on $14,3\pm 1$ mm ja leveys $5,32\pm 1$ mm.

Duloxetin STADA 40 mg kapseleissa on oranssi runko-osa ja sininen kansiosa ja niiden sisällä on luonnonvalkoisia enterorakeita. Kapseleiden pituus on 18 ± 1 mm ja leveys $6,35\pm 1$ mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Duloxetin STADA on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean ponnistusinkontinenssin (SUI) hoitoon naisille.

Duloxetin STADA on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Duloksetiinin 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 duloksetiinien tehokkuudesta annoksella 20 mg kahdesti vuorokaudessa on rajallista.

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

Duloksetiinin 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.

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.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Duloksetiinia 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). Duloksetiinia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Duloksetiinin turvallisuutta ja tehoa ponnistusinkontinenssin hoidossa ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

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

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muiden serotonergisten aineiden yhteydessä, duloksetiinihoidonkin yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinioireyhtymä, joka on potentiaalisesti hengenvaarallinen tila. Tämä on mahdollista erityisesti silloin, kun duloksetiinia käytetään samanaikaisesti muiden serotonergisten aineiden (mukaan lukien SSRI:t, SNRI:t, trisykliset masennuslääkkeet ja triptaanit), serotoniinin metaboliaa heikentävien aineiden, kuten MAO:n estäjien, tai antipsykoottien tai muiden dopamiiniagonistien 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 epävakaas (kuten takykardia, epävakaas verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeamat (kuten hyperrefleksia, koordinaatiokyvyn heikkeneminen) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos duloksetiin ja muiden serotonergisten aineiden, jotka voivat vaikuttaa serotonergisiin ja/tai dopaminergisiin välittäjäainejärjestelmiin, yhtäaikaan käyttö 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.

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 on esiintynyt 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. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät veren hyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet tai asetosalisylihappo (ASA)) sekä potilailla, joilla

on verenvuototaipumus.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä etenkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti. (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittavaikutuksia esiintyi duloksetiinihoidossa olleista potilaista noin 44 %:lla ja potilaista, jotka olivat saaneet lumelääkehoitoa 24 %: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 (ks. kohta 4.2).

Hyponatremia

Duloksetiinin käytön 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 duloksetiinin käyttöaiheena, sen sisältämää vaikuttavaa ainetta (duloksetiini) on olemassa myös masennuslääkkeenä. Depression 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. 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. Lumelääkekontrolloiduista 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 lumelääkkeellä.

Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käytöstä 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 duloksetiinihoidon aikana agitaatiota tai masennuksen oireita, alan erikoislääkärinä tulisi konsultoida, koska masennus on vakava sairaus. Jos päätetään aloittaa masennuslääkehoito, suositellaan duloksetiinilääkityksen asteittaista lopettamista (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

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. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymiseen liittyvästä kehityksestä puuttuvat.

Lääkkeet, jotka sisältävät duloksetiinia

Duloksetiinia käytetään eri kauppanimillä 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 (ks. kohta 4.8). Näistä tapahtumista valtaosa ilmeni ensimmäisen kuukausien aikana lääkehoidon aloittamisen jälkeen. Maksan toiminnan häiriöt olivat etupäässä hepatosellulaarisia. Duloksetiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka käyttävät muita maksaan haitallisesti vaikuttavia lääkkeitä.

Akatisia/psykomotorinen levottomuus

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

Sakkaroosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät): serotoniinireseptoriryhmän riskin vuoksi duloksetiinia ei tule käyttää samanaikaisesti epäselektiivisten, irreversiibelien monoamiinioksidaasin estäjien 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 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 duloksetiinilla (ks. kohta 4.4).

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

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

Serotonergiset aineet: selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä ja serotonergisiä aineita samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu

harvoin serotoniinireseptoreita. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä duloksetiinia samanaikaisesti serotonergisten aineiden kuten SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden, trisyklisen masennuslääkkeiden kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, MAO:n estäjien kuten moklobemidin tai linetsolidin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai triptaanien, tramadolin ja tryptofaanin kanssa (ks. kohta 4.4).

Duloksetiinin vaikutus 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. Duloksetiini (40 mg kahdesti vuorokaudessa) 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, mikäli 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).

Ehkäisytabletit ja muut steroidit: in vitro -tutkimusten tulokset osoittavat, ettei duloksetiini indusoi näitä lääkkeitä pääosin metaboloivan CYP3A-entsyymien katalyyttistä vaikutusta. Erityisiä *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Verenhiytymistä ja verihiihtaleiden aggregaatiota ehkäisevät aineet: farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta johtuvan verenvuotovaaran mahdollisen lisääntymisen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä oraalisten antikoagulanttien tai verihiihtaleiden 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.

Duloksetiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

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

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime t y s

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 loppuajaksi, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN, persistent pulmonary hypertension in the newborn). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja SNRI -lääkkeiden käytön välillä, niin mahdollista riskiä ei voida sulkea pois duloksetiinin käytön yhteydessä, ottaen huomioon sen vaikutusmekanismi (serotoniinin takaisinoton esto).

Kuten muidenkin serotoninergeisten lääkeaineiden kohdalla vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita, jos äiti on käyttänyt duloksetiinia raskauden loppuvaiheessa. Duloksetiinilla havaittuja vieroitusoireita voivat olla hypotonia, vapina, tärinä, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja 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.

Imetys

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 yhteenvedo

Ponnistusinkontinenssia (SUI) ja muita alempia virtsateiden häiriöitä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa duloksetiinille yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, suun kuivuminen, uupumus ja ummetus. Neljän 12 viikkoa kestäneiden lumelääkekontrolloitujen kliinisten tutkimusten (958 potilasta sai duloksetiinia ja 955 lumelääkettä) analyysi osoitti ilmoitettujen haittatapahtumien ilmaantuvan tyypillisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Valtaosa ilmoitetuista haittatapahtumista oli kuitenkin lieviä tai kohtalaisia ja hävisi 30 vuorokaudessa ilmaantumisen jälkeen (esim. pahoinvointi).

b. Haittavaikutustaulukko

Spontaanisti ilmoitetut sekä lumelääkekontrolloiduista ponnistusinkontinenssia (SUI) ja muita alempia virtsateiden häiriöitä koskevista kliinisistä lääketutkimuksista kerätyt haittavaikutukset ovat taulukossa 1.

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>				
		yliherkkyys	anafylaksia	
<i>Umpieritys</i>				
		kilpirauhasen vajaatoiminta		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	ruokahalun heikentyminen	kuivuminen	hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetespotilailla), hyponatremia SIADH ⁶	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
	unettomuus, kiihtyneisyys, sukupuolisen halukkuuden heikkeminen, ahdistuneisuus, unihäiriö	hampaiden narskutus, deorientaatio, apatia, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet	itsetuhoinen käyttäytyminen ^{5, 6} , itsemurha-ajatukset ^{5,7} , mania ⁶ , hallusinaatiot aggressio ja viha ^{4, 6}	
<i>Hermosto</i>				
	päänsärky, huimaus, vetämättömyys, uneliaisuus, vapina, parestesia	hermostuneisuus, keskittymishäiriö, makuaistin häiriö, huono unen laatu	serotoniini-oireyhtymä ⁶ , kouristukset ^{1, 6} , myoklonus, akathisia ⁶ , psykomotorinen levottomuus ⁶ , extrapyramidaalioireet ⁶ dyskinesia, levottomat jalat -oireyhtymä	
<i>Silmä</i>				
	näön hämärtyminen	mydriaasi, näön heikkeneminen, silmien kuivuminen	glaukooma	
<i>Korva ja sisäkorva</i>				
	kiertohuimaus	korvien soiminen ¹ korvakipu		
<i>Sydän</i>				

		sydämen tykytys, takykardia	supraventri- kulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä ⁶	
<i>Verisuonisto</i>				
	hypertensio ^{5, 7} , kuumotus	pyörtyminen ² , kohonnut verenpaine ³	hypertensiivinen kriisi ³ , ortostaattinen hypotensio ² , ääreisosien kylmyys	
<i>Hengitys-, rintakehä- ja välikarsina</i>				
		haukottelu	kurkun kireys, nenäverenvuoto, interstitiaalinen keuhkosairaus ¹⁰ , eosinofiilinen keuhkokuume ¹¹	
<i>Ruoansulatuskanava</i>				
pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus	ripuli, vatsakipu, oksentelu, dyspepsia	suolistoverenvuoto ⁷ , gastroenteriitti, stomatiitti, röyhtäily, gastriitti, dysfagia, ilmavaivat, pahanhajuinen hengitys	veriuloste, mikroskooppinen koliitti ⁹	
<i>Maksa ja sappi</i>				
		hepatiitti ⁵ , kohonneet maksaentsyymit (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi), akuutti maksan toimintahäiriö	maksan vajaatoiminta ⁶ , keltaisuus ⁶	
<i>Iho ja ihonalaiskudokset</i>				
	lisääntynyt hikoilu	ihottuma, yöhikoilu, urtikaria, kontaktidermatiitti, kylmänhiki, lisääntynyt mustelmataipumus	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶ , angioneuroottinen edeema ⁶ , valoyliherk- kyysreaktiot	Ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				

		tuki- ja liikuntaelinkipu, lihaskireys, lihaskouristus, leukalukko	lihasnykäykset	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		virtsaamisen aloittamisvaikeudet, dysuria, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, tihentynyt virtsaaminen, poikkeava virtsanhaju	virtsaumpi ⁶ , runsasvirtsaisuus, virtsasuihkun heikentyminen	
<i>Sukuelimet ja rinnat</i>				
		gynekologinen verenvuoto, vaihdevuosisoireet	kuukautishäiriöt, galaktorrea, hyperprolaktinemia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
uupumus	astenia, vilunväristykset	rintakipu ⁷ , kaatuilu ⁸ , outo olo, kylmän tuntemukset, jano, huonovointisuus, kuumien tuntemukset	kävelyhäiriö	
<i>Tutkimukset</i>				
		painon lasku, painon nousu, suurentunut veren kolesteroli, veren kreatiiniinikinaasin nousu	suurentunut veren kaliumarvo	

¹Kouristuksia ja korvien soimista on ilmoitettu myös hoidon lopettamisen jälkeen.

²Ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa.

³Ks. kohta 4.4.

⁴Aggressiota ja vihaa on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa ja hoidon lopettamisen jälkeen.

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

⁶Arvioitu esiintyvyys kauppaantulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista, joita ei havaittu lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

⁷Ei tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen nähden.

⁸Kaatuilu oli yleisempää iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla).

⁹Arvioitu esiintyvyys perustuen kaikkeen kliiniseen tutkimustietoon.

¹⁰Arvioitu yleisyys perustuu lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin.

¹¹Arvioitu yleisyys markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa ilmoitettujen haittavaikutusten perusteella; ei havaittu lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Duloksetiinin lopettaminen (erityisesti, kun se on äkillistä) johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia tai sähköiskua muistuttavat tuntemukset etenkin päässä), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), väsymys, uneliaisuus, kiihtymys tai levottomuus, 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 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 QTc-aika ei eronnut lumelääkettä saaneiden potilaiden QTc-ajasta. Duloksetiinia saaneiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä kliinisesti merkitseviä eroja ei liioin havaittu seuraavissa EKG-muuttujissa: QT, PR, QRS ja QTcB.

Diabeettista neuropatiakipua sairastavien potilaiden 12 viikkoa kestäneissä (akuutti faasi) kolmessa kliinisessä lääketutkimuksessa todettiin pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä paastoverensokeriarvon suureneminen duloksetiinilla hoidetuilla potilailla. HbA_{1c} oli vakaa sekä duloksetiinilla hoidetuilla potilailla että placebolla hoidetuilla potilailla. Jatkotutkimusvaiheessa, joka kesti 52 viikkoa HbA_{1c} kasvoi sekä duloksetiini-että rutiinihoitoryhmissä, mutta kasvun keskiarvo oli 0,3 % suurempi 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet; 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.

Farmakodynaaminen vaikutus

Eläintutkimuksissa kohonneet serotoniinin ja noradrenaliinin tasot selkäytimen sakraaliosassa lisäsivät virtsaputken tonusta voimistamalla pudendaaliermon 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 tehokkuuden naispotilailla ponnistusinkontinenssin hoidossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Duloksetiinin tehokkuutta ponnistusinkontinenssin hoidossa annoksella 40 mg x 2 on tutkittu neljässä lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin satunnaistettiin 1 913 ponnistusinkontinenssia sairastavaa naista (22–83 v); heistä 958 satunnaistettiin saamaan duloksetiinia ja 955 lumelääkettä. Ensisijaisia tehokkuuden mittareita olivat potilaspäiväkirjatiethin perustuva inkontinenssiepisodien yleisyys (Incontinence Episode Frequency, IEF) sekä inkontinenssia koskeva elämänlaatukysely (Incontinence specific quality of life questionnaire score, I-QOL).

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

Tutkimuksessa, joka koski pelkästään vaikeaa ponnistusinkontinenssia sairastavia potilaita, hoitovaste duloksetiinille ilmaantui kahden viikon kuluessa.

Duloksetiinin teho on arvioitu 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. Duloksetiinin kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei ole osoitettu naisilla, joilla on lievä ponnistusinkontinenssi, määriteltynä satunnaistetuissa tutkimuksissa inkontinenssiepisodien yleisyyden mukaan (IEF < 14 viikossa, Incontinence Episode Frequency). Saattaa olla, ettei näillä naisilla ole duloksetiinista enempää hyötyä kuin mitä saadaan muun konservatiivisen hoidon avulla.

Elämänlaatu (I-QOL): inkontinenssiin liittyvää elämänlaatua mittaavan kyselyn pisteet paranivat merkittävästi duloksetiiniryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (parannus pisteinä 9,2 vs. 5,9, $p < 001$). PGI-mittarilla mitattuna (Global Improvement Scale) merkittävästi useampi nainen katsoi hoidon parantaneen heidän virtsankarkailuoireitaan verrattuna lumelääkettä saaneisiin naisiin (64,6 % vs. 50,1 %, $p < 001$).

Duloksetiini ja aiempi kontinenssileikkaus: rajallisen tiedon perusteella duloksetiinin kliininen hyöty ei ole vähäisempi potilailla, joille on ennen lääkityksen aloittamista tehty inkontinenssileikkaus.

Duloksetiini 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 lantiopohjan lihasharjoituksilla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset duloksetiiniä sisältävän vertailuvalmisteen käytöstä kaikilla pediatrisilla potilasryhmillä ponnistusinkontinenssin hoidossa. Käyttö lapsilla, ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokineetiikka

Duloksetiinilla on yksi enantiomeeri. Duloksetiini metaboloituu kokonaan hapettavien entsyymien vaikutuksesta (CYP1A2 ja polymorfinen CYP2D6) sekä myöhemmin konjugoitumalla. Duloksetiinin farmakokineetikassa 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 proteiineihin sitoutumiseen.

Biotransformaatio

Duloksetiini metaboloituu kokonaan 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 plasmapitoisuudet ovat korkeammat näillä potilailla kuin muilla.

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). Oraalisesti annetun duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma on 33–261 l/h (keskiarvo 101 l/h).

Erityiset potilasryhmät

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

Ikä: nuorten ja iäkkäiden (≥ 65 vuotta) naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (iäkkäillä AUC-arvo on noin 25 % suurempi ja puoliintumisaika noin 25 % pidempi), mutta nämä erot eivät ole niin suuria, että annosta tulisi niiden perusteella säätää. Yleisenä suosituksena varovaisuutta on noudatettava iäkkäiden hoidossa (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 tutkimushenkilöihin verrattuna. Tiedot duloksetiinin farmakokineetikasta ovat vähäisiä potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta: kohtalaisen vaikea maksasairaus (Child Pugh B) vaikutti duloksetiinin farmakokinetiikkaan. 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 vaikea 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 mikrog/päivä, kun annos on 40 mg kahdesti päivässä. Imety ei vaikuttanut duloksetiinin farmakokinetiikkaan.

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 varhastiineyden 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). Kanilla 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 45 mg/kg/päivä. Yleinen duloksetiinin toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli samanlainen kuin aikuisilla rotilla. Altistustason (NOAEL), jolla haittavaikutuksia ei voitu havaita määritettiin olevan 20 mg/kg/päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

hypromelloosi
hypromelloosiasetaattisukkinaatti
sakkaroosi
sokeripallot (sakkaroosi, maissitärkkelys)
talkki
titaanidioksidi (E171)
hydroksipropyyliselluloosa.

Kapselin kuori:

liivate
titaanidioksidi (E171)
indigokarmiini (E132)
musta rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)
punainen rautaoksidi (E172) (vain 40 mg kapseleissa).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/PVC//Alumiini-läpipainoliuskat

20 mg: 28, 56 ja 98 kapselia.

40 mg: 28, 56, 98 ja 140 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 32588

40 mg: 32589

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2018