

1. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Duloxetine Accord 30 mg kova enterokapseli
Duloxetine Accord 60 mg kova enterokapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 30 mg duloksetiinia (hydrokloridina).
Yksi kapseli sisältää 60 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Masennuksen hoito.

Perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun hoito.

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Duloxetine Accord on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Masennus

Aloitusannos ja suositeltu ylläpitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu turvallisuuskäytännöstä annostasojen alkaen 60 mg kerran vuorokaudessa ja aina maksimiannokseen 120 mg vuorokaudessa. Ei kuitenkaan ole kliinistä näyttöä siitä, että potilaat hyötyisivät annoksen suurentamisesta, jos vastetta ei saavuteta suositellulla aloitusannoksella.

Hoitovaste saadaan yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen.

Kun antidepressiivinen vaste on saavutettu, suositellaan hoidon jatkamista usean kuukauden ajan relapsin välttämiseksi. Potilaiden, jotka ovat hyötäneet duloksetiinihoidosta ja joilla on

esiintynyt toistuvia masennusjaksoja, pitkäaikaishoitoa uusiutumisen ehkäisemiseksi voi jatkaa annoksella 60–120 mg vuorokaudessa.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

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

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

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

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

Perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu

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

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Duloksetiin turvallisuuksi ja tehoa 7–17 vuoden ikäisten pediatrien potilaiden yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa ei ole vahvistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

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

Hoidon keskeyttäminen

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

Antotapa

Suun kautta. Ei saa murskata tai pureskella. Nielaistaan kokonaisuksi.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

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

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

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

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

Mydriaasi

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

Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys

Duloksetiin käyttöön on joillakin potilailla liittynyt verenpaineen nousua ja kliinisesti merkitsevää hypertensiota. Tämä saattaa johtua duloksetiin noradrenergisesta vaikutuksesta. Hypertensiivistä kriisiä on raportoitu duloksetiin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, joilla on jo kohonnut verenpaine. Siitä syystä potilaille, joilla tiedetään olevan hypertensio ja/tai jokin sydänsairaus, suositellaan verenpaineen seuranta erityisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Varovaisuutta tulee noudattaa duloksetiin käytössä potilaille, joiden vointi saattaa

vaarantua kohonneen sydämen lyöntitiheyden tai verenpaineen nousun seurauksena. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka saattavat heikentää sen metaboliaa (ks. kohta 4.5). Duloksetiiniannoksen pienentämistä tai asteittaista hoidon lopettamista tulee harkita potilaille, joiden verenpaine pysyy korkealla hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Duloksetiini-hoitoa 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 duloksetiini-pitoisuuksien nousua. Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3. Potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.2.

Serotoniinioireyhtymä

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

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

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

Mäkikuisma

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

Itsemurha

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

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

Potilaiden, joilla on aiempia itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai huomattavasti itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan hyvin suuressa vaarassa itsemurha-ajatusten tai itsetuhoisen käytöksen suhteen. Näitä potilaita täytyy seurata huolellisesti hoidon aikana. Lumekontrolloidusta 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 lumevalmisteella.

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

Potilaita ja etenkin niitä potilaita, joilla on lisääntynyt itsemurhan vaara, tulee seurata tarkasti lääkeshoidon 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 duloksetiini-hoidon 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 lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille

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

Verenvuoto

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

Hyponatremia

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

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä, etenkin jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittavaikutuksia esiintyi Duloxetine Accord -hoidossa olleista potilaista noin 45 %:lla ja lumehoitoa saaneista potilaista 23 %:lla. Riski vieroitusoireisiin SSRI:n ja SRNI:n yhteydessä saattaa riippua monista tekijöistä sisältäen hoidon keston ja annoksen sekä annoksen pienentämisen. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4.8. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta

joillakin potilailla oireet saattavat olla vaikea-asteisia. Ne yleensä ilmaantuvat muutamien ensimmäisten päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Tällaisia oireita on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, jotka ovat tahattomasti jättäneet annoksen ottamatta. Yleensä nämä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti kahden viikon sisällä, vaikka jollain yksilöllä ne saattavat pitkittyä (2–3 kuukautta tai enemmän). Siksi on järkevää, että duloksetiinia vähennetään asteittain hoidon lopettamisen yhteydessä vähintään kahden viikon ajan potilaan tarpeet huomioiden (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

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

Akatisia / psykomotorinen levottomuus

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

Duloksetiinia sisältävät lääkevalmisteet

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

Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit

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

Seksuaalinen toimintahäiriö

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

Sakkaroosi

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Duloxetine Accord -valmisteen ja selektiivisten reversiibelien MAO:n estäjien, kuten moklobemidin, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Antibiootti linetsolidi on

reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä, jota ei pitäisi antaa potilaille, jotka saavat Duloxetine Accord -hoitoa (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Duloksetiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) 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 vuorokaudessa yhdessä desipramiinin, CYP2D6:n substraatin, kerta-annoksen kanssa, kasvoi desipramiinin AUC kolminkertaisesti. Duloksetiinin (40 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurentaa tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) vakaan tilan AUC-arvoa 71 % mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksyyli-metaboliitin farmakokinetiikkaan, eikä duloksetiini-annoksen säätöä suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Duloxetine Accord -valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti pääasiassa CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvia lääkkeitä (risperidoni, trisykliset masennuslääkkeet, kuten nortriptyliini, amitriptyliini ja imipramiini) etenkin, jos niiden terapeuttinen leveys on kapea (kuten flekainidi, propafenoni ja metoprololi).

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

Veren hyytymistä ja 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.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset duloksetiiniin

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

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

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

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

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

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

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

Imettäminen

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

b. Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 1: haittavaikutukset

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

Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

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

		oireyhtymä Huono unen laatu		
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi Näön heikkeneminen	Glaukooma	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
	Tinnitus ¹	Kiertohuimaus Korvakipu		
<i>Sydän</i>				
	Sydämen tykytys	Takykardia Supraventrikulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä		
<i>Verisuonisto</i>				
	Kohonnut verenpaine ³ Kuumotus	Pyörtyminen ² Hypertensio ^{3,7} Ortostaattinen hypotensio ² Ääreisosien kylmyys	Hypertensiivinen kriisi ^{3,6}	
<i>Hengitys, rintakehä ja välikarsina</i>				
	Haukottelu	Kurkun kireys Nenäverenvuoto	Interstitiaalinen keuhkosairaus ¹⁰ Eosinofiilinen keuhkokuume ⁶	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Pahoinvointi Suun kuivuminen	Ummetus Ripuli Vatsakipu Oksentelu Dyspepsia Ilmavaivat	Suolistoverenvuoto ⁷ Gastroenteriitti Röyhtäily Gastriitti Dysfagia	Stomatiitti Veriuloste Pahanhajuinen hengitys Mikroskooppinen koliitti ⁹	
<i>Maksa ja sappi</i>				
		Hepatiitti ⁵ Kohonneet maksaentsyymit (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi) Akuutti maksan toimintahäiriö	Maksan vajaatoiminta ⁶ Keltaisuus ⁶	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Lisääntynyt hikoilu Ihottuma	Yöhikoilu Urtikaria Kontaktidermatiitti Kylmänhiki Valoyliherkkyysreaktiot Lisääntynyt mustelma-	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶ Angioneuroottinen edeema ⁶	Ihovaskuliitti

		taipumus		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	Tuki- ja liikuntaelinkipu Lihaskouristus	Lihaskireys Lihasnäykäykset	Leukalukko	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
	Dysuria Tihentynyt virtsaaminen	Virtsaampi Virtsaamisen aloittamisvaikeudet Tihentynyt öinen virtsaamistarve Runsasvirtsaisuus Virtsasuihkun heikentyminen	Poikkeava virtsanhaju	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Erektiohäiriö Ejakulaatiohäiriö Viivästynyt ejakulaatio	Gynekologinen verenvuoto Kuukautishäiriöt Seksuaalisten toimintojen häiriintyminen Kipu kiveksissä	Vaihdevuusi- oireet Galaktorrea Hyperprolaktinemia Synnytyksen jälkeinen verenvuoto	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	Kaatuilu ⁸ Uupumus	Rintakipu ⁷ Outo olo Kylmän tuntemukset Jano Vilunväristykset Huonovointisuus Kuuman tuntemukset Kävelyhäiriö		
<i>Tutkimukset</i>				
	Painon lasku	Painon nousu Veren kreatiini- kinaasin nousu Suurentunut veren kaliumarvo	Suurentunut veren kolesteroli	

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

² Ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa.

³ Ks. kohta 4.4.

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

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

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

⁷ Ei tilastollisesti merkitsevää eroa lumevalmisteeseen nähden.

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

⁹ Arvioitu esiintyvyys perustuu kaikkien kliinisten tutkimusten tietoihin.

¹⁰Arvioitu yleisyys perustuu lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin.

c. Valikoitujen häirtävien vaikutusten kuvaus

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

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

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

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

d. Pediatriset potilaat

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

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

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

Epäillyistä häirtävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häirtävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häirtätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häirtävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtävien vaikutusrekisteri

4.9. Yliannostus

Yliannostustapauksia, joissa duloksetiiniannos oli 5 400 mg (yksin tai yhdistettynä muihin lääkkeisiin) on ilmoitettu. Joitakin kuolemantapauksia on todettu, etupäässä yliannostuksissa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, mutta myös duloksetiinia yksin käytettäessä annoksen ollessa noin 1 000 mg. Yliannostuksen (duloksetiini yksin tai yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa) merkkeinä ja oireina olivat esimerkiksi uneliaisuus, kooma, 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 vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan. Mahahuuhtelusta voi olla hyötyä, jos se tehdään pian lääkkeen ottamisen jälkeen tai oireisille potilaille. Lääkehiilen antamisesta voi olla hyötyä imeytymisen rajoittamisessa. Duloksetiinin jakautumistilavuus on suuri, eikä diureesista, hemoperfuusiosta tai verenvaihdosta todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut masennuslääkkeet. ATC-koodi: N06AX21.

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Duloksetiini oli tilastollisesti lumevalmistetta parempi 17-kohtaisen masennusasteikon Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) kokonaispisteissä (sekä masennuksen emotionaaliset että somaattiset oireet) tapahtuneen paranemisen perusteella. Myös vaste- ja remissioprosentit olivat duloksetiinia saaneilla tilastollisesti merkittävästi suuremmat kuin

lumevalmistetta saaneilla. Vain pienellä osalla kliinisiin avaintutkimuksiin osallistuneista potilaista oli vaikea masennus (lähtötaso HAM-D > 25).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Duloksetiinia ei ole tutkittu alle 7-vuotiailla.

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

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus toteutettiin 272:lla 7–17-vuotiaalla yleistynyt ahdistuneisuushäiriötä sairastavalla potilaalla. Tutkimus sisälsi 10 viikon lumekontrolloidun akuutin jakson, jota seurasi 18 viikon jatkohoito. Tutkimuksessa käytettiin joustavaa annostelua, jossa sallittiin annoksen hidastaminen 30 mg:n vuorokausiannoksesta suurempiin annoksiin (maksimissaan 120 mg/vrk). Duloksetiinihoidolla osoitettiin tilastollisesti

merkitsevästi suurempi parannus yleistyneen ahdistuneisuushäiriön oireissa PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale) -asteikolla mitattuna 10 viikon kohdalla (duloksetiin ja lumevalmisteen keskimääräinen ero 2,7 pistettä [95 %:n CI: 1,3–4,0]). Tehon säilymistä ei ole arvioitu. Hoidon keskeyttämisessä haittavaikutusten vuoksi ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa duloksetiini- ja lumevalmisteryhmien välillä 10 viikon akuutin jakson aikana. Kaksi potilasta, jotka siirtyivät lumevalmisteryhmästä duloksetiiniin akuutin jakson jälkeen, kokivat itsetuhoista käyttäytymistä saadessaan duloksetiinia jatkohoidon aikana. Hyöty/riski-kokonaisarviota tässä ikäryhmässä ei ole määritelty (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.8).

Nuoruusiän primaarista fibromyalgiaoireyhtymää (”juvenile primary fibromyalgia syndrome”, JPFS) sairastavilla pediatriisilla potilailla on tehty yksi tutkimus, jossa duloksetiinilla hoidettu ryhmä ei eronnut lumelääkeryhmästä ensisijaisen tehon muuttujan suhteen. Näin ollen tehosta ei ole näyttöä tässä pediatriisessa potilaspopulaatiossa. Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu rinnakaistutkimus duloksetiinilla toteutettiin 184:llä 13-18-vuotiaalla (keski-ikä 15,53 vuotta) nuoruusiän primaarista fibromyalgiaoireyhtymää sairastavalla potilaalla. Tutkimukseen kuului 13 viikon kaksoissokkoutettu jakso, jonka aikana potilaat saivat satunnaistetusti duloksetiinia 30 mg/ 60 mg tai lumelääkettä päivittäin. Duloksetiinilla ei osoitettu olevan tehoa kivunlievityksessä, kun arviointiin käytettiin ensisijaisena tulomuuttujana ”Brief Pain Inventory”-kyselylomakkeen (BPI) loppupisteiden keskiarvoa. Pienimmän neliosumman menetelmällä (PNS) saatu keskimääräinen muutos lähtötilanteen BPI-pisteiden keskiarvoon oli viikon 13 kohdalla lumelääkeryhmässä -0,97 ja vastaavasti duloksetiinia 30 mg/ 60 mg saaneessa ryhmässä -1,62 ($p = 0,052$). Tämän tutkimuksen tulokset turvallisuudesta vastasivat duloksetiinien ennestään tunnettua turvallisuusprofiilia.

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

5.2. Farmakokinetiikka

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

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

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

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

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

Erityisryhmät

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat: Duloksetiinin farmakokinetiikka 7–17-vuotiailla pediatriisilla masennusta sairastavilla potilailla, jotka olivat oraalisella 20–120 mg:n päivittäisellä annoksella, karakterisoitiin käyttäen populaation mallinnusanalyysyä perustuen kolmen tutkimuksen tietoihin. Mallilla ennustettu duloksetiinin vakaan tilan 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 vain niillä, joilla annos oli suuri (144 mg/kg/vrk). Näiden oletettiin kuitenkin johtuneen maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiosta. Ei tiedetä, onko näillä hiiriä koskevilla tutkimustuloksilla merkitystä ihmisen kannalta. Naarasrotilla, jotka saivat duloksetiinia ennen ja jälkeen parittelun sekä varhaistiineyden aikana, havaittiin emolla ruoankulutuksen ja painon vähentyneen, estrussyklin häiriintyneen, elävänä syntyneiden poikasten lukumäärän ja eloonjäämisen vähentyneen ja

kasvun heikentyneen, kun systeemisen altistustason arvioitiin olevan enintään maksimaalinen kliininen altistus (AUC). Kaniineilla tehdyssä sikiötoksisuustutkimuksessa havaittiin korkeampi esiintyvyys sydämeen ja verisuoniin sekä luustoon liittyvissä epämuodostumissa, kun systeemisen altistuksen taso oli alle maksimaalisen kliinisen altistuksen (AUC).

Epämuodostumia ei havaittu toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin duloksetiinin eri suolaa isompana annoksena. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksessa duloksetiini aiheutti haitallisia vaikutuksia käyttäytymiseen poikasilla systeemisen altistustasojen ollessa alle suurimman kliinisen altistuksen (AUC).

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Kapselin sisältö:

Sokeripallot (sisältävät maissitärkkelystä ja sakkaroosia)

Hypromelloosi 2910 (E464)

Krospovidoni (tyyppi B)

Talkki

Sakkaroosi

Karboksimetyylietyyliselluloosa

Povidoni

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (E1521)

Polysorbaatti 80 (E433)

30 mg kapseli kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Natriumlauryylisulfaatti

Indigokarmiini (E132)

60 mg kapseli kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Natriumlauryylisulfaatti

Indigokarmiini (E132)

Keltainen rautaoksidi (E172)

30 mg syötävä painomuste:

Sellakka (E904)

Propyleeniglykoli

Keltainen rautaoksidi (E172)

60 mg syötävä painomuste:

Sellakka (E904)

Propyleeniglykoli

Kaliumhydroksidi

Titaanidioksidi (E171)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini-alumiiniläpipainopakkaus.

Duloxetine Accord on saatavana seuraavissa pakkauksissa:

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

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30mg: 32581

60 mg: 32582

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.01.2020