

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Accordpharma 20 mg kovat enterokapselit
Duloxetine Accordpharma 40 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova enterokapseli sisältää 20 mg duloksetiinia (hydrokloridina).
Yksi kova enterokapseli sisältää 40 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 20 mg:n kapseli sisältää 64 mg sakkaroosia.

Yksi 40 mg:n kapseli sisältää 128 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

Duloxetine Accordpharma 20 mg: Läpinäkymätön, vihreä kansiosa/läpinäkymätön vihreä pohjaosa, koko 4 (pituus keskimäärin 14 mm), kova liivatekapseli, jonka yläosassa on merkintä "H" ja runkosassa merkintä '190' mustalla musteella. Kapseli on täytetty valkoisilla tai luonnonvalkoisilla pelleteillä.

Duloxetine Accordpharma 40 mg: Läpinäkymätön, sininen kansiosa/läpinäkymätön oranssi pohjaosa, koko 2 (pituus keskimäärin 18 mm), kova liivatekapseli, jonka yläosassa on merkintä "H" ja runkosassa merkintä 'D3' mustalla musteella. Kapseli on täytetty valkoisilla tai luonnonvalkoisilla pelleteillä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Duloxetine Accordpharma on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean ponnistusinkontinenssin (SUI) hoitoon naisille.

Duloxetine Accordpharma on tarkoitettu aikuisten hoitoon.
Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Duloxetine Accordpharman 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.

20 mg:n kapseli on myös saatavissa. Kuitenkin tiedot Duloxetine Accordpharman tehokkuudesta annoksella 20 mg kahdesti vuorokaudessa ovat rajallista.

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

Duloxetine Accordpharman ja lantionpohjan lihaksiston harjoitusten (PFMT, Pelvic Floor Muscle Training,) yhdistäminen saattaa olla tehokkaampi hoitokeino kuin jompikumpi hoito yksinään. Lantionpohjan lihaksiston harjoituksia suositellaan harkittavaksi lääkehoidon ohella.

Maksan vajaatoiminta

Duloxetine Accordpharmaa ei saa käyttää naisille, joilla on maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min). Duloxetine Accordpharmaa 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.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

Hoidon lopettaminen

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

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

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

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

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

Duloxetine Accordpharma -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 Accordpharmaa tulee käyttää varoen potilailla, joilla on esiintynyt maniaa tai diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja/tai kouristuksia.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muiden serotonergisten lääkkeiden yhteydessä, duloksetiinihoidonkin yhteydessä saattaa esiintyä 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, epävakaata verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeamat (kuten hyperrefleksia, koordinaatiokyvyn heikkeneminen) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

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

Mäkikuisma

Haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin, jos Duloxetine Accordpharmaa 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, katso kohta 4.3. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, katso kohta 4.2.

Verenvuoto

Poikkeavaa verenvuotoa, kuten mustelmanmuodostusta, purppuraa ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa 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 potilailla, jotka käyttävät veren hyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet tai asetosalisyylihappo (ASA)) sekä potilailla, joilla on verenvuototaipumus.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä etenkin jos hoito lopetetaan äkillisesti. (katso kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittavaikutuksia esiintyi Duloxetine Accordpharma -hoidossa olleista potilaista noin 44 %:lla ja potilaista, jotka olivat saaneet plasebohoitoa 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 (katso kohta 4.2).

Hyponatremia

Duloxetine Accordpharman 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 Duloxetine Accordpharman käyttöaiheena, sen sisältämää vaikuttavaa ainetta (duloksetiini) on olemassa myös masennuslääkkeenä. Depressioon liittyvät 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. Plasebokontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkitystä oli käytetty psykkisten häiriöiden hoitoon, tehtiin meta-analyysi. Se osoitti alle 25-vuotiailla masennuslääkityksessä olevilla nuorilla vaaran itsetuhoiseen käytökseen olevan suuremman kuin plasebolla.

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

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Duloxetine Accord -lääkitystä ei pitäisi käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa. Kliinisissä tutkimuksissa itsetuhoikätyymistä (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 kaupanimellä 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 kohonnut maksaentsyymit (> 10 kertaa normaaliarvon ylärajan ylittävät arvot), hepatiitti ja keltaisuus (katso 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 kehittyä tällaisia oireita annoksen nostaminen voi olla haitallista.

Seksuaalinen toimintahäiriö

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

Sakkarooosi

Duloxetine Accord -kovan enterokapselin sisältävät sakkarooosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltasivajaus, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät): Serotoniini- ja norepinefriinireyhtymäriskin 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 Duloxetine Accord -kovan käytön lopettamisen ja MAO:n estäjähoidon aloittamisen välillä pitää vähintään 5 vuorokauden tauko (ks. kohta 4.3).

Duloksetiini 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 duloksetiinilla 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

Duloxetine Accordpharmaa ei tulisi antaa samanaikaisesti voimakkaan CYP1A2:n estäjän, kuten fluvoksamiinin kanssa (katso kohta 4.3).

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

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

Duloksetiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Duloksetiini on keskivahva CYP2D6 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 Duloxetine Accordpharman kanssa annetaan samanaikaisesti pääsääntöisesti CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvia lääkkeitä (risperidoni, trisyklistet masennuslääkkeet kuten nortriptyliini, amitriptyliini ja imipramiini) etenkin, jos niiden terapeuttinen 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.

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

Duloksetiiniin kohdistuvia 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, kun duloksetiinin systeemisen altistuksen taso (AUC) oli alhaisempi kuin maksimaalinen kliininen altistus (katso kohta 5.3).

Kahden laajan havaintotutkimuksen perusteella ei ole viitteitä yleisesti kasvaneesta merkittävien epämuodostumien (major congenital malformation) riskistä. Toinen tutkimus tehtiin Yhdysvalloissa, ja siinä duloksetiinille altistui 2 500 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana; toinen tutkimus tehtiin EU:ssa, ja siinä 1 500 altistui duloksetiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Yksityiskohtainen epämuodostumien, kuten sydämen epämuodostumien, analyysi ei tuottanut ratkaisevia tuloksia.

EU:ssa tehdyssä tutkimuksessa äidin duloksetiinialtistukseen raskauden myöhäisessä vaiheessa (milloin tahansa 20 raskausviikon jälkeen syntymään asti) liittyi kasvanut ennenaikaisen syntymän riski (vähemmän kuin kaksinkertainen, vastaten noin 6 ennenaikaista synnytystä lisää 100 duloksetiinilla raskauden loppuvaiheessa hoidettua naista kohden). Suurin osa synnytyksistä tapahtui raskausviikkojen 35 ja 36 välillä. Tätä yhteyttä ei havaittu Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa.

Yhdysvalloista saatujen havaintotietojen perusteella on näyttöä siitä, että synnytyksen jälkeisen verenvuodon riski on suurentunut (vähemmän kuin kaksinkertaiseksi) synnytystä edeltäneen kuukauden aikana tapahtuneen duloksetiinialtistuksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuvaiheessa, 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 serotoninerjistien 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.

Duloxetine Accordpharmaa 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). Duloxetine Accordpharman 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. Duloksetiinin käyttöön voi liittyä sedaatiota ja huimausta. Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä, jos heillä on esiintynyt sedaatiota tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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 plasebokontroloitujen kliinisten tutkimusten (958 potilasta sai duloksetiinia ja 955 plaseboa) analyysi osoitti ilmoitettujen haittatapahtumien ilmaantuvan tyypillisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Valtaosa ilmoitetuista haittatapahtumista oli kuitenkin lieviä tai kohtalaisia ja hävisi 30 vuorokaudessa ilmaantumisen (esim. pahoinvointi).

b. Haittavaikutustaulukko

Spontaanisti ilmoitetut sekä plasebokontroloiduista 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>				
		Kurkunpään tulehdus		
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
		Yliherkkyys	Anafylaksia	
<i>Umpieritys</i>				
		Kilpirauhasen vajaatoiminta		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>				
	Ruokahalun heikentuminen	Kuivuminen	Hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetespotilailla), hyponatremia SIADH ⁶	
<i>Psykkiset häiriöt</i>				
	Unettomuus, kiihtyneisyys, sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen, 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	Serotoniinireyhtymä ⁶ , kouristukset ^{1,6} myoclonus, akathisia ⁶ ,psyko motorinen	

			levottomuus ⁶ , ekstrapyramidaali oireet ⁶ , dyskinesia, levottomat jalat oireyhtymä	
<i>Silmät</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	Supraventrikulaa- riset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä ⁶	
<i>Verisuonisto</i>				
	Hypertensio ^{3,7} , kuumotus	Pyörtyminen ² kohonnut verenpaine ³	Hypertensiivinen kriisi ³ , ortostaattinen hypotensio ² , ääreisosien kylmyys	
<i>Hengityselimet, rintakehä, välikarsina</i>				
		Haukottelu	Kurkun kireys, nenäverenvuoto, interstitiaalinen keuhkosairaus ¹⁰ , eosinofiilinen kuuhkokuume ⁶	
<i>Ruuan sulatuskanava</i>				
Pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus	Ripuli, vatsakipu, oksentely, dyspepsia	Suolistoveren- vuoto ⁷ , gastroenteriitti, stomatiitti, Röyhtäily, gastritti, dysfagia, ilmavaivat, pahanhajuinen hengitys	Veriuloste, mikroskooppinen koliitti ⁹	
<i>Maksa ja sappi</i>				
		Hepatiitti ³ , 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 , valoyliherkkyysreaktiot	Ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
		Tuki- ja liikuntaelinkipu, lihaskireys, lihaskouristus, leukalukko	Lihasnäykäykset	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		Virtsaamisen aloittamisvaikeudet, dysuria, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, tihentynyt virtsaaminen, poikkeava virtsanhaju	Virtsaampi ⁶ , runsasvirtsaisuus, virtsasuihkun heikentyminen	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
		Gynekologinen verenvuoto, vaihdevuosisoireet	Kuukautishäiriöt, galaktorrea, hyperprolaktinemia, synnytyksen jälkeinen verenvuoto ⁶	
<i>Ylesioireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
Uupumus	Astenia, vilunväristykset	Rintakipu ⁷ , kaatuilu ⁸ , outo olo, kylmän tuntemukset, jano, huonovointisuus, kuuman tuntemukset	Kävelyhäiriö	
<i>Tutkimukset</i>				
		Painonlasku, painonnousu, suurentunut veren kolesteroli, veren kreatiini-kinaasin nousu	Suurentunut veren kaliumarvo	

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

² Ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa.

³ Katso 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 (katso kohta 4.4).

⁶ Arvioitu yleisyys markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa ilmoitettujen haittavaikutusten perusteella; ei havaittu lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

⁷ Ei tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen nähden.

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

⁹ Arvioitu yleisyys perustuen kaikkeen kliiniseen tutkimustietoon.

¹⁰ Arvioitu yleisyys perustuu lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Duloksetiinin lopettaminen (erityisesti, kun se on äkillistä) johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia tai 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 vakavia ja/tai pitkittyneitä. Näin ollen, kun duloksetiini hoito ei ole enää tarpeellinen suositellaan hoidon asteittaista lopettamista annosta pienentämällä (ks. Kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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 rutiinihoito ryhmissä, 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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Duloksetiinille ei tiedetä spesifistä antidootia, 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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Duloksetiinin tehokkuutta ponnistusinkontinenssin hoidossa annoksella 40 mg x 2/vrk on tutkittu neljässä lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin satunnaistettiin 1913 ponnistusinkontinenssia sairastavaa naista (22-83 v); heistä 958 satunnaistettiin saamaan duloksetiinia ja 955 lumelääkettä. Ensisijaisia tehokkuuden mittareita olivat potilaspäiväkirjatietoihin 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 tehoa on arvioitu pisimmillään 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. Duloksetiinin kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei ole osoitettu naisilla, joilla on lievä ponnistusinkontinenssi, jonka määritelmä satunnaistetuissa tutkimuksissa oli alle 14 inkontinenssiepisodia viikossa. Saattaa olla, ettei näillä naisilla ole duloksetiinista enempää hyötyä kuin mitä saadaan muiden konservatiivisempien käyttäytymiseen liittyvien hoitotoimien avulla.

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

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

Duloksetiini ja lantionpohjan lihaksiston harjoitukset (PFMT, Pelvic Floor Muscle Training): 12 viikkoa kestäneessä sokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa inkontinenssiepisodioiden 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 duloksetiini valmisteen käytöstä kaikilla pediatrisilla potilasryhmillä ponnistusinkontinenssin hoidossa. Käyttö lapsilla, katso kohta 4.2.

5.2 Farmakokineetiikka

Duloksetiinilla on yksi enantiomeeri. Duloksetiini metaboloituu kokonaan hapettavien entsyymien vaikutuksesta (CYP1A2 ja polymorfinen CYP2D6) sekä myöhemmin konjugoitumalla. Duloksetiinin farmakokineetiikassa 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 verenkierrossa 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. Varovaisuuden noudattamista iäkkäiden hoidossa suositellaan yleisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta: potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) ja jotka saivat dialyysihoitoa, duloksetiinin C_{max} ja AUC-arvot olivat kaksinkertaiset terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Tiedot duloksetiinin farmakokinetiikasta 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. Imetys 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 varhaistineyden aikana, havaittiin emolle 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 rotilla 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

Sokeripallot (sakkarooosi, maissitärkkelys)
Hypromelloosi (E 464)
Krospovidoni (E1202)
Talkki (E553b)
Sakkarooosi
Karboksimetyylietyyliselluloosa
Povidoni (E1201)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
polysorbaatti 80 (E433)

Kapselin kuori

20 mg:n vahvuus:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Indigokarmiini (E132)

40 mg:n vahvuus:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Indigokarmiini (E132)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste:

Shellakka (E904)

Propyleeniglykoli (E1520)

Musta rautaoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Alumiini-alumiini läpipainopakkaus.

28, 56, 98 kapselin läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 36652, 40 mg: 36653

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duloxetine Accordpharma 20 mg hårda enterokapslar

Duloxetine Accordpharma 40 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård enterokapsel innehåller duloxetinhydroklorid motsvarande 20 mg duloxetin.

Varje hård enterokapsel innehåller duloxetinhydroklorid motsvarande 40 mg duloxetin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 20 mg kapsel innehåller 64 mg sackaros.

Varje 40 mg kapsel innehåller 128 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård enterokapsel

Duloxetine Accordpharma 20 mg: Hård gelatinkapsel med ogenomskinlig grön överdel/ogenomskinlig grön underdel av storlek "4" (cirka 14 mm lång), märkt med "H" på överdelen och "190" på underdelen med svart bläck och fylld med vita till benvita korn.

Duloxetine Accordpharma 40 mg: Hård gelatinkapsel med ogenomskinlig blå överdel/ogenomskinlig orange underdel av storlek "2" (cirka 18 mm lång), märkt med "H" på överdelen och "D3" på underdelen med svart bläck och fylld med vita till benvita korn.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Duloxetine Accordpharma är avsett för behandling av kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens.

Duloxetine Accordpharma är avsett för vuxna.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av Duloxetine Accordpharma är 40 mg två gånger dagligen oberoende av måltider. Efter 2-4 veckors behandling bör ett återbesök planeras, för att utvärdera nyttan och toleransen av behandlingen. För vissa patienter kan det vara bättre att starta med dosen 20 mg två gånger dagligen i två veckor och därefter öka dosen till den rekommenderade 40 mg två gånger dagligen. Upptrappning av dosen kan reducera, men inte helt eliminera, risken för illamående och yrsel.

Det finns även en kapsel på 20 mg. Emellertid finns endast begränsade effektdata med Duloxetine

Accordpharma 20 mg två gånger dagligen.

Effekten hos Duloxetine Accordpharma har inte utvärderats längre än 3 månader i placebokontrollerade studier. Nyttan av behandlingen bör därför omprövas med regelbundna intervall.

Att kombinera Duloxetine Accordpharma med ett bäckenbottenträningsprogram kan vara mer effektivt än enbart endera behandlingen. Samtidig bäckenbottenträning bör övervägas.

Nedsatt leverfunktion

Duloxetine Accordpharma får inte användas till kvinnor med leversjukdom med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/minut). Duloxetine Accordpharma får inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min; se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för duloxetin för behandling av ansträngningsinkontinens har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda populationer

Äldre

Försiktighet bör iaktas vid behandling av äldre patienter.

Utsättning av behandling

Hastigt avbrytande bör undvikas. Då behandling med Duloxetine Accordpharma ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst 1 till 2 veckor för att reducera risken för utsättningssymtom (se avsnitten 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas mer gradvis.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

Leversjukdom med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Duloxetine Accordpharma ska inte användas tillsammans med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare – MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).

Duloxetine Accordpharma ska inte användas tillsammans med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin eftersom kombinationen resulterar i förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin (se avsnitt 4.5).

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Påbörjande av behandling med Duloxetine Accordpharma är kontraindicerat hos patienter med okontrollerad hypertoni på grund av en potentiell risk för hypertensiv kris (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Mani och kramper

Duloxetine Accordpharma bör användas med försiktighet till patienter med tidigare mani eller diagnos på bipolär sjukdom och/eller kramper.

Serotonergt syndrom

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

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

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

Johannesört

En ökning av biverkningarna kan förekomma vid samtidig användning av Duloxetine Accordpharma och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Mydriasis

Mydriasis har rapporterats i samband med duloxetinbehandling, och försiktighet bör därför iaktas när duloxetin förskrivs till patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller patienter med risk för akuttrångvinkelglaukom.

Blodtryck och hjärtfrekvens

Hos vissa patienter har blodtrycksförhöjning och kliniskt signifikant hypertoni observerats, vilket kan bero på duloxetins noradrenerga effekt. Fall av hypertensiv kris har rapporterats för duloxetin, särskilt hos patienter med tidigare hypertoni. Adekvat kontroll av blodtrycket rekommenderas därför, särskilt under första behandlingsmånaden, hos patienter med känd hypertoni och/eller annan hjärtsjukdom. Duloxetin bör användas med försiktighet hos patienter vilkas tillstånd kan äventyras av ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck. Försiktighet bör också iaktas när duloxetin ges samtidigt med läkemedel som kan hämma dess metabolism (se avsnitt 4.5). Hos patienter som erhållit en bestående blodtrycksförhöjning under behandling med duloxetin bör dossänkning eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8). Behandling med duloxetin ska inte påbörjas hos patienter med okontrollerad hypertoni (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin förekommer hos patienter i hemodialys med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut). För patienter med gravt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3. För information om patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Blödning

Blödningar, t.ex. ekkymos, purpura och gastrointestinal blödning har rapporterats vid behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) och serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), inkluderande duloxetin. Duloxetin kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6). Försiktighet bör iaktas hos patienter som får

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

Utsättning av behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar förekom biverkningar vid abrupt avbrytande av behandling hos ungefär 44 % av patienterna som behandlades med Duloxetine Accordpharma jämfört med 24 % av dem som erhöll placebo.

Risken för utsättningssymtom med SSRI- och SNRI-läkemedel kan bero på flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. De vanligaste biverkningarna nämns i avsnitt 4.8. Vanligtvis är dessa symtom lätta till måttliga, men kan hos vissa patienter vara allvarliga. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det rekommenderas därför att duloxetin trappas ut gradvis under minst 2 veckor när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Hyponatremi

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

Depression, självmordstankar och självmordsbeteende

Duloxetine Accordpharma är inte avsett för behandling av depression, men dess aktiva beståndsdel (duloxetin) finns även som ett antidepressivt läkemedel. Vid depressionstillstånd föreligger en ökad risk för självmordstankar, självdestruktivt beteende och självmord (självordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission uppnåtts. Eftersom det kan ta flera veckor innan förbättring uppnås bör patienterna följas upp noggrant fram till dess förbättring sker. Klinisk erfarenhet är att självmordsrisken kan vara förhöjd i det tidiga skedet av förbättringen. Patienter som tidigare visat suicidalitet eller de som visar påtagliga självmordstankar före behandling har högre risk för självmordstankar eller självmordsbeteende och bör noggrant övervakas under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier med antidepressiva läkemedel för psykiatriska sjukdomar visade att en ökad risk för självmordsbeteende förelåg med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter under 25 år.

Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under eller kort efter avslutad duloxetinbehandling (se avsnitt 4.8). Behandlande läkare bör uppmana patienterna att söka vårdkontakt vid markant tilltagande, påträngande självmordsfantasier, utpräglade ångestkänslor eller symtom på depression. Om patienten blir agiterad och får symtom på depression under pågående behandling med Duloxetine Accordpharma bör specialist rådfrågas, eftersom depression är ett allvarligt medicinskt tillstånd. Om antidepressiv behandling startas rekommenderas gradvis utsättning av Duloxetine Accordpharma (se avsnitt 4.2).

Barn och ungdomar under 18 år

Duloxetine Accordpharma ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva läkemedel, jämfört med patienter som behandlats med placebo. Om man på grundval av kliniskt behov ändå beslutar om behandling ska patienten noggrant övervakas med avseende på självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och

ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Läkemedel som innehåller duloxetin

Duloxetin finns i läkemedel med olika produktnamn och används på olika indikationer (för behandling av såväl smärtsam diabetesneuropati, egentlig depression, generaliserat ångestsyndrom som ansträngningsinkontinens). Användning av mer än ett av dessa läkemedel samtidigt ska undvikas.

Hepatit/förhöjda leverenzymvärden

Fall av leverskador, som inkluderade allvarligt förhöjda leverenzymvärden (> 10 gånger övre normalgränsen), hepatit och gulsot har rapporterats med duloxetin (se avsnitt 4.8). De flesta fallen inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna var övervägande hepatocellulära. Duloxetin ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med andra läkemedel som kan ge leverskador.

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med duloxetin har associerats med utveckling av akatisi som karakteriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Detta uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)/serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

Sackaros

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Samtidig användning av duloxetin och selektiva, reversibla MAO-hämmare, som moklobemid, rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Linezolid, ett antibiotikum, är en reversibel och icke-selektiv MAO-hämmare och bör inte ges till patienter som behandlas med duloxetin (se avsnitt 4.4).

Hämmare av CYP1A2: Eftersom CYP1A2 är involverat i metabolismen av duloxetin, är det sannolikt att samtidig användning av duloxetin och potenta hämmare av CYP1A2 leder till högre koncentrationer av duloxetin. Fluvoxamin (100 mg en gång dagligen), en potent CYP1A2-hämmare, minskade oral plasmaclearance av duloxetin med cirka 77 % och ökade AUC_{0-t} 6-faldigt. Duloxetine Accordpharma ska därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin (se avsnitt 4.3).

CNS-läkemedel: Försiktighet rekommenderas om Duloxetine Accordpharma tas tillsammans med andra centralt verkande läkemedel eller substanser, inkluderande alkohol och sedativa läkemedel (t.ex. bensodiazepiner, morfinliknande substanser, antipsykotika, fenobarbital, sederande antihistaminer).

Serotonerga läkemedel: I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som

använder SSRI-preparat/SNRI-preparat i kombination med andra serotoninaktiva läkemedel. Försiktighet tillråds om Duloxetine Accordpharma används i kombination med serotonergt potenta antidepressiva medel som SSRI-preparat, SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, MAO-hämmare såsom moklobemid eller linezolid, johannesört (*Hypericum perforatum*), eller triptaner, tramadol, petidin och tryptofan (se avsnitt 4.4).

Effekter av duloxetin på andra läkemedel

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

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

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

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

Effekter av andra läkemedel på duloxetin:

Antacida och H₂-antagonister: Samtidig administrering av duloxetin och antacida som innehåller aluminium och magnesium eller famotidin visade ingen signifikant effekt på hastighet eller grad av absorption av duloxetin efter administrering av en 40 mg oral dos.

CYP1A2-inducerare: Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att rökare har nästan 50 % lägre plasmakoncentration av duloxetin, jämfört med icke-rökare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I djurstudier hade duloxetin ingen effekt på fertiliteten hos hanar, och effekt på fertiliteten hos honor sågs endast vid doser som orsakar toxicitet.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid en lägre systemisk exponering (AUC) av duloxetin än den högsta kliniska exponeringen (se avsnitt 5.3).

Två stora observationsstudier tyder inte på någon allmän ökad risk för större medfödd missbildning (en studie från USA inkluderade 2 500 exponerade för duloxetin under första trimestern och en studie från EU inkluderade 1 500 exponerade för duloxetin under första trimestern). Analyser av specifika missbildningar såsom hjärtmissbildningar visar ofullständiga resultat.

I EU-studien var moderns exponering för duloxetin under sen graviditet (när som helst från 20 veckors gestationsålder till förlossning) förenad med en ökad risk för prematur födsel (mindre än två gånger så stor, vilket motsvarar ytterligare cirka 6 extra för tidiga födselar per 100 kvinnor vilka behandlats med duloxetin sent i graviditeten). Majoriteten av dessa inträffade mellan 35 och 36 veckors graviditet. Detta samband sågs inte i den amerikanska studien.

Observationsdata från studien i USA visar en ökad risk (mindre än 2 gånger så stor) för postpartumblödning efter exponering för duloxetin under månaden före förlossning.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Trots att inga studier har undersökt ett samband mellan PPHN och SNRI-behandling kan inte den potentiella risken uteslutas för duloxetin då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (hämmning av serotoninåterupptaget).

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

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Det finns en risk att duloxetin kan vara sederande och ge yrsel. Patienterna bör informeras om att undvika att framföra fordon eller handha farliga maskiner ifall de upplever att läkemedlet är sederande eller ger yrsel.

4.8 Biverkningar

a. Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter behandlade med duloxetin i kliniska studier på ansträngningsinkontinens och andra nedre urinvägsbesvär var illamående, muntorrhet, trötthet och förstoppning. Analys av data från fyra 12-veckors, placebokontrollerade, kliniska studier vilka omfattade 958 duloxetinbehandlade och 955 placebobehandlade patienter med ansträngningsinkontinens, har visat att biverkningarna vanligtvis debuterade under den första behandlingsveckan. Emellertid var de flesta av de vanligast förekommande biverkningarna milda till måttliga och försvann inom 30 dagar efter debut (t.ex. illamående).

b. Summering av biverkningar i tabellform

Tabell 1 upptar spontant rapporterade biverkningar och biverkningar som observerats i placebokontrollerade studier.

Tabell 1: Biverkningar

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$,

< 1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>				
		Laryngit		
<i>Immunsystemet</i>				
		Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion	
<i>Endokrina systemet</i>				
		Hypotyreos		
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Aptitnedsättning	Dehydrering	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter) Hyponatremi SIADH ⁶	
<i>Psykiska störningar</i>				
	Sömlöshet Agitation Minskad libido Ångest Sömnstörningar	Bruxism Desorientering Apati Onormal orgasm Abnorma drömmar	Självordsbeteende ^{5,6} Självordstankar ^{5,7} Mani ⁶ Hallucinationer Aggression och vrede ^{4,6}	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
	Huvudvärk Yrsel Letargi Somnolens Tremor Parestesi	Oro Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dålig sömn	Serotonergt syndrom ⁶ Krampanfall ^{1,6} Myoklonus Akatisi ⁶ Psykomotorisk oro ⁶ Extrapyramidala symptom ⁶ Dyskinesi Restless legs	
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn Ögontorrhet	Glaukom	
<i>Öron och balansorgan</i>				
	Svindel	Tinnitus ¹ Öronsmärta		
<i>Hjärtat</i>				
		Hjärtklappning Takykardi	Supraventrikulär arytm, huvudsakligen förmaksflimmer ⁶	
<i>Blodkärl</i>				
	Hypertoni ^{3,7} Rodnad	Synkope ² Blodtrycksökning ³	Hypertensiv kris ³ Ortostatisk hypotoni ² Extremitetskyla	

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
		Gäspningar	Svullnad i svalget Näsblödning Interstitiell lungsjukdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶	
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående Muntorrhet Förstoppning	Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi	Gastrointestinal blödning ⁷ Gastroenterit Stomatitit Rapningar Gastrit Dysfagi Flatulens Dålig andedräkt	Hematochezi Mikroskopisk kolit ⁹	
<i>Lever och gallvägar</i>				
		Hepatit ³ Förhöjda leverenzymvärden (ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt ⁶ Gulsot ⁶	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Ökad svettning	Utslag Nattsvettning Nässelfeber Kontaktdermatit Kallsvettning Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioneurotiskt ödem ⁶ Fotosensitivitets- reaktioner	Kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
		Muskuloskeletal smärta Muskelspänning Muskelspasmer Trismus	Muskelryckningar	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Blåstömnings- svårigheter Dysuri Nokturi Pollakiuri Avvikande urinflöde	Urinretention ⁶ Polyuri Minskat urinflöde	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
		Gynekologisk blödning Menopausala symtom	Menstruations- störningar Galaktorré Hyper-prolaktinemi Postpartum- blödning ⁶	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
Trötthet	Asteni	Bröstsmärta ⁷	Gånggrubbning	

	Frossa	Ökad fallrisk ⁸ Känna sig avvikande Frysa Törst Obehag Känna sig varm		
<i>Undersökningar</i>				
		Viktminskning Viktökning Ökning av blodkolesterol Förhöjning av kreatinfosfokinas i blodet	Förhöjning av kalium i blodet	

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

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

³ Se avsnitt 4.4.

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

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

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

⁷ Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.

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

⁹ Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar.

¹⁰ Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Under den 12 veckor långa akuta fasen i tre kliniska studier på patienter med smärtsam diabetesneuropati sågs en liten men statistiskt signifikant ökning av blodglukos vid fasta hos patienter behandlade med duloxetin. HbA_{1c} var stabilt hos både duloxetin- och placebobehandlade patienter. Under studiernas fortsättningsfas, som pågick i upp till 52 veckor, förekom en ökning av HbA_{1c} hos både duloxetin- och rutinvårdsgruppen. Den genomsnittliga ökningen var dock 0,3 % högre i den duloxetinbehandlade gruppen. Det förekom också en liten ökning av blodglukos vid fasta och total kolesterol hos duloxetinbehandlade patienter, medan laboratorietest visade en liten sänkning i rutinvårdsgruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av överdosering med duloxetin, enbart eller i kombination med andra läkemedel, har rapporterats i doser på 5 400 mg. Några dödsfall har inträffat, huvudsakligen i kombination med överdosering av andra läkemedel, men även för enbart duloxetin vid en dos om ungefär 1 000 mg. Tecken och symtom på överdosering (duloxetin ensamt eller i kombination med andra läkemedel) inkluderade somnolens, koma, serotonergt syndrom, krampanfall, kräkning och takykardi.

Det finns ingen specifik antidot för duloxetin, men särskild behandling kan övervägas (t.ex. cyproheptadin och/eller temperaturkontroll) om serotonergt syndrom uppstår. Fri luftväg bör säkerställas. Samtidigt med lämplig symptomatisk och understödjande behandling bör monitorering av hjärtfunktionen och vitala tecken ske. Ventrikelsköljning kan vara indicerat tidigt efter intag eller till symptomatiska patienter. Aktivt kol kan vara av värde för att reducera absorptionen. Duloxetin har en stor distributionsvolym, varför forcerad diures, hemoperfusion och utbytesperfusion sannolikt inte är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX21.

Verkningsmekanism

Duloxetin är en kombinerad serotonin (5-HT)- och noradrenalinåterupptagshämmare. Substansen är en svag hämmare av dopaminåterupptag samt har en liten affinitet till histaminreceptorer, dopaminerga, kolinergera och adrenergera receptorer.

Farmakodynamisk effekt

I djurförsök leder förhöjda nivåer av 5-HT och noradrenalin i sakrala ryggmärgen till ökad tonus i uretra genom förhöjd pudendal nervstimulering av urinrörets tvärstrimmiga slutmuskel. Detta sker endast under miktionscykelns fyllnadsfas. Hos kvinnor antas en liknande mekanism resultera i ökat slutningstryck i uretra under fyllnadsfasen vid fysisk ansträngning, vilket kan förklara duloxetins effekt vid behandling av kvinnor med ansträngningsinkontinens.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av 40 mg duloxetin två gånger dagligen vid behandling av ansträngningsinkontinens har fastställts i fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier, i vilka 1 913 kvinnor med ansträngningsinkontinens (22-83 år) randomiserades; 958 av dessa patienter erhöll duloxetin och 955 placebo. De primära effektvariablerna var frekvens av inkontinensepisoder (IEF) från dagboksdata och poäng i ett frågeformulär om livskvalitet specifikt framtaget för patienter med urininkontinens (IQOL).

Frekvens av inkontinensepisoder: I alla fyra studierna uppvisade den duloxetinbehandlade gruppen en 50 % eller större median minskning av antalet inkontinensepisoder (IEF) jämfört med 33 % minskning

för den placebobehandlade gruppen. Skillnaden observerades vid varje besök, efter 4 veckors medicinering (duloxetin 54 % och placebo 22 %), 8 veckors medicinering (52 % och 29 %) och 12 veckors medicinering (52 % och 33 %).

I ytterligare en studie som var begränsad till patienter med svår ansträngningsinkontinens, fann man att samtliga patienter som svarade på duloxetin gjorde detta inom två veckor.

Effekten hos duloxetin har inte utvärderats längre än 3 månader i placebokontrollerade studier. Den kliniska fördelen med duloxetin jämfört med placebo har inte visats på kvinnor med lätt ansträngningsinkontinens, vilket i randomiserade studier definierats som kvinnor med färre än 14 inkontinensepisoder per vecka. Hos dessa kvinnor förmodas duloxetin inte ge några ytterligare fördelar jämfört med konservativ behandling.

Livskvalitet: Poängtalerna som erhöles i ett frågeformulär om livskvalitet specifikt för inkontinens förbättrades signifikant i den duloxetinbehandlade gruppen jämfört med den placebobehandlade gruppen (9,2 respektive 5,9 i poängförbättring, $p < 0,001$). På en global skattningsskala (PGI) uppgav signifikant fler kvinnor i duloxetingroupen att deras symtom på ansträngningsinkontinens förbättrades efter behandling, jämfört med kvinnor som använde placebo (64,6 % respektive 50,1 %, $p < 0,001$).

Duloxetin och tidigare inkontinenskirurgi: Begränsade data tyder på att nyttan med duloxetin inte är sämre hos kvinnor med ansträngningsinkontinens som tidigare genomgått inkontinenskirurgi.

Duloxetin och bäckenbottenträning: Under en 12-veckors, blind, randomiserad, kontrollerad studie uppvisade duloxetin en större minskning av antalet inkontinensepisoder i jämförelse med antingen placebo eller enbart bäckenbottenträning. Kombinerad behandling (duloxetin + bäckenbottenträning) visade större förbättring avseende både användning av inkontinensskydd och sjukdomsspecifika livskvalitetsmått än enbart duloxetin eller enbart bäckenbottenträning.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Duloxetine Accordpharma för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av ansträngningsinkontinens (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Duloxetin ges som en enda enantiomer. Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning av oxiderande enzymer (CYP1A2 och det polymorfa CYP2D6) följt av konjugering. Duloxetins farmakokinetik uppvisar stor interindividuell variation (vanligtvis 50-60 %), delvis beroende på kön, ålder, rökning och förmåga att metabolisera läkemedel via CYP2D6.

Absorption

Duloxetin absorberas väl efter oral administrering med C_{max} 6 timmar efter dosintag. Absolut oral biotillgänglighet av duloxetin varierar från 32 % till 80 % (medelvärde 50 %). Föda fördröjer tiden till maximal koncentration från 6 till 10 timmar och minskar absorptionsgraden marginellt (cirka 11 %). Dessa förändringar är inte av klinisk betydelse.

Distribution

Duloxetin binds till cirka 96 % till plasmaproteiner. Duloxetin binder till både albumin och alfa-1-surt glykoprotein. Proteinbindningen påverkas ej av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning och metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Både CYP2D6 och CYP1A2 katalyserar bildningen av de två huvudmetaboliterna glukuronidkonjugat av 4-hydroxiduloxetin och sulfatkonjugat av 5-hydroxi-6-metoxiduloxetin. Baserat på in vitro-studier, anses de cirkulerande metaboliterna av duloxetin farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik

hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 har inte undersökts specifikt. Begränsade data tyder på att plasmanivåerna av duloxetin är högre hos dessa patienter.

Elimination

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

Särskilda populationer

Kön: Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan män och kvinnor (oralt plasmaclearance är cirka 50 % lägre hos kvinnor). Med tanke på överlappningen i clearanceintervallet, motiverar inte könsbaserade farmakokinetiska skillnader en rekommendation om lägre dos för kvinnliga patienter.

Ålder: Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan yngre och äldre kvinnor (≥ 65 år) (AUC ökar med ungefär 25 % och halveringstiden är ungefär 25 % längre hos äldre). Graden av dessa förändringar är dock inte tillräcklig för att motivera en dosjustering. Som allmän rekommendation bör försiktighet iaktas vid behandling av äldre patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion Patienter i dialys med njursjukdom i slutstadiet uppvisade två gånger högre C_{max} - och AUC-värde för duloxetin i jämförelse med friska försökspersoner. Farmakokinetiska data för duloxetin är begränsade hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion Måttlig leversjukdom (Child-Pugh klass B) påverkade duloxetins farmakokinetik. Oralt plasmaclearance var 79 % lägre, terminal halveringstid 2,3 gånger längre och AUC 3,7 gånger större för duloxetin hos patienter med måttlig leversjukdom jämfört med friska försökspersoner. Duloxetins och dess metaboliters farmakokinetik har inte studerats på patienter med lätt eller svår leverinsufficiens.

Ammande mödrar: Distributionen av duloxetin har undersökts hos 6 ammande kvinnor, för vilka minst 12 veckor förflutit sedan förlossningen. Duloxetin påvisades i bröstmjolk och koncentrationen vid steady-state var ungefär en fjärdedel av den i plasma. Mängden duloxetin i bröstmjolk är ungefär 7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ vid en dosering på 40 mg två gånger dagligen. Amning påverkade inte duloxetins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Duloxetin är inte gentoxiskt enligt allmänna standardtest och är inte karcinogent på råttor. I en karcinogenicitetsstudie på råttor sågs multinukleära celler i levern utan andra histopatologiska förändringar. Bakomliggande mekanism och klinisk relevans är okända. Honmöss, som fått duloxetin i två år, uppvisade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom endast i den högsta dosgruppen (144 mg/kg/dag), som ansågs vara sekundära till den mikrosomala leverenzyminduktionen. Betydelsen för människa av dessa data på möss är okänd. Hos honråttor, som fått duloxetin före och under parning och under tidig graviditet, observerades minskad födokonsumtion och kroppsvikt hos modern, störd estruscykel, minskat antal födslar med levande avkomma, minskad överlevnad och en hämmad tillväxt hos avkomman vid en systemisk exponering som högst beräknats motsvara den kliniskt maximala exponeringen (AUC). I en embryotoxicitetsstudie på kanin observerades en högre frekvens kardiovaskulära och skeletala missbildningar vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala exponeringen (AUC). Inga missbildningar observerades i en annan studie med högre dos av ett annat duloxetinsalt. I en pre-/postnatal toxicitetsstudie på råttor inducerade duloxetin negativa effekter på beteendet hos avkomman vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC).

Studier på unga råttor visar övergående kognitiva effekter, samt signifikant minskad kroppsvikt och födokonsumtion, hepatisk enzyminduktion och hepatocellulär vakuolisering vid 45 mg/kg/dag.

Toxicitetsprofilen för duloxetin hos unga råttor var liknande den hos vuxna råttor. Nivån där man inte såg någon negativ effekt bestämdes till 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)

Hypromellos (E464)

Krospovidon (E1202)

Talk (E553b)

Sackaros

Karboxi-metyl-etylcellulosa

Povidon (E1201)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Polysorbat 80 (E433)

Kapselhölje

20 mg styrka:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat (E487)

Gul järnoxid (E172)

Indigokarmin (E132)

40 mg styrka:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat (E487)

Indigokarmin (E132)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Tryckbläck:

Shellack (E904)

Propylenglykol (E1520)

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-aluminium-blisters.

Blistersförpackningar med 28, 56 och 98 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 36652, 40 mg: 36653

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.01.2022