

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit
Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit

Yksi kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia vastaten 30 mg duloksetiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 42,26–46,57 mg sakkaroosia.

Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit

Yksi kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia vastaten 60 mg duloksetiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 84,51–93,14 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit

Kova, läpinäkymätön gelatiinikapseli, jonka pituus on noin 15,9 mm, ja jossa on valkoinen, läpinäkymätön runko-osa ja vaaleansininen, läpinäkymätön yläosa ja joka sisältää luonnonvalkoisia tai vaaleanruskeankeltaisia pallomaisia pellettejä.

Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit

Kova, läpinäkymätön gelatiinikapseli, jonka pituus on noin 19,4 mm, ja jossa on luunvalkoinen, läpinäkymätön runko-osa ja vaaleansininen, läpinäkymätön yläosa ja joka sisältää luonnonvalkoisia tai vaaleanruskeankeltaisia pallomaisia pellettejä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Masennuksen hoito.
Perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun hoito.
Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoito.

Duloxetine Zentiva on tarkoitettu aikuisten hoitoon.
Ks. lisätietoja kohdasta 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

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

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

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

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

Perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu

Aloitusannos ja suositeltu ylläpitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu turvallisuuskäytännöstä 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 annoksella vastaavat potilaat saattavat hyötyä suurempien annosten käytöstä.

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Maksan vajaatoiminta

Duloxetine Zentiva -valmistetta ei saa käyttää potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Hoidon lopettaminen

Hoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää. Kun Duloxetine Zentiva -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.

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

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

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

Mydriaasi

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

Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muiden serotonergisten lääkkeiden yhteydessä, duloksetiinihoidonkin yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinioireyhtymä, joka on potentiaalisesti hengenvaarallinen tila. Tämä on mahdollista erityisesti silloin, kun duloksetiinia käytetään samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien SSRI:t, SNRI:t, trisykliset masennuslääkkeet 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 epävakausta (kuten takykardia, epävakausta 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 Zentiva -valmistetta käytetään samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Itsemurha

Masennus ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

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

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

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

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

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

Perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu

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

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Duloxetine Zentiva -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 plaseboa 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

Poikkeavaa verenvuotoa, kuten mustelmamuodostusta, 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 verenhytytmistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet tai asetyylisalisyylihappo (ASA)) sekä potilailla, joilla tiedetään olevan verenvuototaipumus.

Hyponatremia

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

hyponatremian riski, kuten iäkkäillä, kirroosipotilailla tai potilailla, joilla on nestevajaus tai diureetteja käyttävillä potilailla.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä etenkin jos hoito lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittavaikutuksia esiintyi duloksetiinihoidossa olleista potilaista noin 45 %:lla ja plasebohoitoa 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 ilmaantuvat yleensä muutamien ensimmäisten päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Tällaisia oireita on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, jotka ovat tahattomasti jättäneet lääkkeen ottamatta. Yleensä nämä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti kahden viikon sisällä, vaikka jollain yksilöllä ne saattavat pitkittyä (2–3 kuukautta tai enemmän). Siksi on järkevää, että duloksetiinia vähennetään asteittain hoidon lopettamisen yhteydessä vähintään kahden viikon ajan potilaan tarpeet huomioiden (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

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

Akatisia/psikomotorinen levottomuus

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

Lääkevalmisteet, jotka sisältävät duloksetiinia

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

Hepatiitti/koholla olevat maksaentsyymit

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toiminnan häiriötä mukaan lukien huomattavasti kohonnut 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 potilailla, 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-lääkkeiden käytön lopettamisesta huolimatta.

Sakkarooosi

Duloxetine Zentiva kovat enterokapselit sisältävät sakkarooosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Serotoniinireyhtymäriskin 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 Zentiva -valmisteen käytön lopettamisen ja MAO:n estäjähoidon aloittamisen välillä pitää vähintään 5 vuorokauden tauko (ks. kohta 4.3).

Duloxetine Zentiva -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, joita hoidetaan duloksetiinilla (ks. kohta 4.4).

CYP1A2:n estäjät

CYP1A2 osallistuu duloksetiinin metaboliaan, joten voimakkaan CYP1A2:n estäjän samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa duloksetiinipitoisuuksia. Fluvoksamiini (100 mg kerran vuorokaudessa), joka on voimakas CYP1A2:n estäjä, pienensi duloksetiinin näennäistä plasmapuhdistumaa noin 77 % ja nosti altistusta (AUC_{0-t}) 6-kertaiseksi. Siksi Duloxetine Zentiva -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 lukuunottamatta tässä kohdassa mainittuja tapauksia. Siksi varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä duloksetiinia samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden tai aineiden kanssa, mukaan lukien alkoholi ja rauhoittavat lääkkeet (esim. bentsodiatsepiinit, opiaatit, psykoosilääkkeet, fenobarbitaali, sedatiiviset antihistamiinit).

Serotonergiset lääkkeet

Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä ja serotonergisia lääkkeitä samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvoin serotoniinireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä duloksetiinia samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kuten SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden, trisyklisten masennuslääkkeiden kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, MAO:n estäjien kuten moklobemidin tai linetsolidin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai triptaanien, tramadolien, petidiinin tai 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-inhibiittori. Kun duloksetiinia annettiin annoksella 60 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä desipramiinin kerta-annoksen kanssa, mikä on CYP2D6-entsyymin

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

Ehkäisytabletit ja muut steroidit

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

Verenhytymistä ja verihiutaleiden aggregaatiota ehkäisevät aineet

Farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta johtuvan verenvuotovaaran mahdollisen lisääntymisen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä oraalisten antikoagulanttien tai verihiutaleiden 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 lääkeaineiden 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 induorit

Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että tupakoivilla henkilöillä plasman duloksetiinipitoisuudet ovat lähes 50 % pienemmät verrattuna tupakoimattomiin henkilöihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Mahdollista vaaraa ihmiselle ei tiedetä.

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

Kuten muidenkin serotoninergisten lääkeaineiden kohdalla, vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita, jos äiti on käyttänyt duloksetiinia raskauden loppuvaiheessa. Duloksetiinilla havaittuja vieroitusoireita voivat olla hypotonia, vapina, värinä, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja epileptiformiset kohtaukset. 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 duloksetiinialtistuksen jälkeen.

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

Imettäminen

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 1: Haittavaikutukset

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

Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>				
		Kurkunpääntulehdus		
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
			Anafylaksia Yliherkkyys	
<i>Umpieritys</i>				
			Kilpirauhasen vajaatoiminta	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	Ruokahalun heikentyminen	Hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetespotilailla)	Kuivuminen Hyponatremia SIADH ⁶	

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
	Unettomuus Kiihtyneisyys Sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen Ahdistuneisuus Poikkeava orgasmi Poikkeavat unet	Itsemurha-ajatukset ^{5,7} Unihäiriö Hampaiden narskuttelu Desorientaatio Apatia	Itsetuhoinen 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-oireyhtymä Huono unen laatu	Serotoniini-oireyhtymä ⁶ Kouristus ¹ Psykomotorinen levottomuus ⁶ Ekstrapyramidaali-oireet ⁶	
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi Näön heikkeneminen	Glaukooma	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
	Korvien soiminen 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	

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Maksa ja sappi</i>				
		Hepatiitti ³ 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 Valoyliherkkyyksireaktiot Lisääntynyt mustelmataipumus	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶ Angioneuroottinen edeema ⁶	Ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	Tuki- ja liikuntaelinkipu Lihaskouristus	Lihaskireys Lihasnäykkykset	Leukalukko	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
	Dysuria Tihentynyt virtsaaminen	Virtsaumpi 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	Vaihdevuosisoireet Galaktorrea Hyperprolaktinemia Synnytyksen jälkeinen verenvuoto ⁶	
<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>				
	Painonlasku	Painonnousu Veren kreatiinikinaasinousu 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 markkinoille tulon jälkeen ilmoitettujen haittavaikutusten perusteella; ei havaittu plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

⁷ Ei tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboon nähden.

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

⁹ Arvioitu esiintyvyys perustuen kaikkeen kliiniseen tutkimustietoon.

¹⁰ Arvioitu yleisyys perustuu lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

SSRI:llä ja SNRI:llä nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja itsestään rajoittuvia, kuitenkin joillakin potilailla ne voivat olla vakavia ja/tai 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 plasebolla hoidetuilla potilailla. Jatkotutkimusvaiheessa, joka kesti 52 viikkoa, HbA1c kasvoi sekä duloksetiini- että rutiinihoitoryhmissä, mutta kasvun keskiarvo oli 0,3 % suurempi duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä. Duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä oli myös pientä nousua paastoverensokerissa ja kokonaiskolesterolissa, kun taas vastaavissa laboratoriotuloksissa oli havaittavissa lievää laskua rutiinihoitoryhmässä.

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

Duloksetiinille ei tiedetä spesifistä antidoottia, mutta serotoniinioireyhtymän yhteydessä erityistä hoitoa (kuten esimerkiksi syproheptadiini ja/tai lämpötilakontrolli) voidaan harkita. Hengitystiet tulee varmistaa. Sydämen toiminnan ja muiden 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 masennuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: N06AX21

Vaikutusmekanismi

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

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 kipuradastojen toiminnan voimistumisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Masennus

Duloksetiinia tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 3158 potilasta (altistus 1285 potilasvuotta), jotka täyttivät masennuksen DSM-IV-kriteerit. Duloksetiinin tehokkuus suositusannoksella 60 mg kerran vuorokaudessa osoitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloiduissa, kiinteää annosta käyttäen tehdyssä akuuttitutkimuksessa aikuisilla avohoitopotilailla, joilla oli masennustila. Kaiken kaikkiaan duloksetiinin tehokkuus on osoitettu vuorokausiannoksilla 60–120 mg viidessä seitsemästä satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, plasebokontrolloidusta, kiinteää annosta käyttäen tehdyistä akuuttitutkimuksesta aikuisilla avohoitopotilailla, joilla oli masennustila.

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

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

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

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

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

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

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

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

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 plasebolääkettä 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 rajallisesti tietoa, minkä vuoksi tämän annoksen käytössä pitää olla varovainen hoidettaessa iäkkäitä potilaita.

Perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu

Duloksetiinin tehoa diabeettisen neuropatiakivun hoidossa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, 12 viikkoa kestäneessä, plasebokontrolloidussa 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.

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

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

Pediatriset potilaat

Duloksetiinia ei ole tutkittu alle 7-vuotiailla.

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

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus toteutettiin 272:lla 7–17-vuotiaalla yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä sairastavalla potilaalla. Tutkimus sisälsi 10 viikon plasebokontrolloidun akuutin jakson, jota seurasi 18 viikon jatkohoito. Tutkimuksessa käytettiin joustavaa annostelua, jossa sallittiin annoksen hidastaminen 30 mg:n vuorokausiannoksesta korkeampiin annoksiin (maksimissaan 120 mg/vrk). Duloksetiinihoidolla osoitettiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi parannus yleistyneen ahdistuneisuushäiriön oireissa PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale) -asteikolla mitattuna 10 viikon kohdalla (duloksetiinin ja plasebon keskimääräinen ero 2,7 pistettä [95 % CI 1,3–4,0]). Tehon säilymistä ei ole arvioitu. Hoidon keskeyttämisessä haittavaikutusten vuoksi ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa duloksetiini- ja plaseboryhmien välillä 10 viikon akuutin jakson aikana. Kaksi potilasta, jotka siirtyivät plaseboryhmästä duloksetiinille akuutin jakson jälkeen, kokivat itsetuhoista käyttäytymistä saadessaan duloksetiinia

jatkohoidon aikana. Hyöty/riski-kokonaisarviota tässä ikäryhmässä ei ole määritelty (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 rinnakkaistutkimus 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 tulosmuuttujana "Brief Pain Inventory"-kyselylomakkeen (BPI) loppupisteiden keskiarvoa. Pienimmän neliösumman 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 duloksetiinin ennestään tunnettua turvallisuusprofiilia.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset viitelääkevalmisteen, joka sisältää duloksetiinia, käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien masennuksen, perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 oraalisen annon jälkeen, ja C_{max} saavutetaan 6 tunnissa annoksen ottamisesta. Suun kautta annetun duloksetiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 32–80 % (keskiarvo 50 %). Ruoan nauttiminen viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamista 6 tunnista 10 tuntiin ja vähentää imeytymistä marginaalisesti (noin 11 %). Näillä muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Duloksetiini metaboloituu kokonaan, ja metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Sekä sytokromi P450-2D6 että 1A2 katalysoivat kahden päämetaboliitin (4-hydroksiduloksetiinin glukuronidikonjugaatti ja 5-hydroksi-6-metoksiduloksetiinin sulfaattikonjugaatti) muodostumista. *In vitro* -tutkimusten perusteella duloksetiinin verenkierrassa 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 on vaihdellen 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).

Erytisryhmät

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 potilailla, 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 kohtalaisen vaikea maksasairaus, duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma oli 79 % pienempi, näennäinen terminaalinen puoliintumisaika 2,3 kertaa pidempi ja AUC-arvo 3,7 kertaa suurempi. Duloksetiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Imettävät äidit

Duloksetiinin jakautumista ja eliminoitumista elimistössä tutkittiin kuudella imettävällä naisella, vähintään 12 viikkoa synnytyksen jälkeen. Duloksetiini erittyy äidinmaitoon ja vakaan tilan 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.

Pediatriset potilaat

Duloksetiinin farmakokinetiikka 7–17-vuotiailla pediatriisilla masennusta sairastavilla potilailla, jotka olivat oraalisella 20–120 mg päivittäisellä annoksella, karakterisoitiin käyttäen populaation mallinnusanalyysiä 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. Naarashiirillä, 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 (45 mg/kg/vrk) ennen ja jälkeen parittelun sekä varhastiineyden aikana, havaittiin

emolla ravinnonkulutuksen ja painon vähentyneen, estrussyklin häiriintyneen, elävänä syntyneiden poikasten lukumäärän ja eloonjäämisen vähentyneen ja kasvun heikentyneen, kun systeemisen altistustason arvioitiin olevan enintään maksimaalinen kliininen altistus (AUC). Kaniinilla tehdyssä sikiötoksisuustutkimuksessa havaittiin korkeampi esiintyvyys sydämeen ja verisuoniin sekä luustoon liittyvissä epämuodostumissa, kun systeemisen altistuksen taso oli alle maksimaalisen kliinisen altistuksen (AUC). Epämuodostumia ei havaittu toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin duloksetiinin eri suolaa isompana annoksena. Pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksessa rotalla duloksetiini aiheutti haitallisia vaikutuksia käyttäytymiseen poikasilla systeemisten altistustasojen ollessa alle suurimman kliinisen altistuksen (AUC).

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Sakkaroosi
Maissitärkkelys
Hypromelloosi
Talkki
Hypromelloosiasetaattisukkinaatti
Trietyylisitraatti

Kapselin kuori

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit

Kapselin yläosa

- Indigokarmiini (E132)
- Titaanidioksidi (E171)
- Gelatiini

Kapselin runko-osa

- Titaanidioksidi (E171)
- Gelatiini

Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit

Kapselin yläosa

- Indigokarmiini (E132)
- Titaanidioksidi (E171)
- Gelatiini

Kapselin runko-osa

- Keltainen rautaoksidi (E172)
- Titaanidioksidi (E171)
- Gelatiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymätön PVC/PCTFE/Al-läpipainopakkaus tai läpinäkyvä PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit

7, 28, 56, 84 ja 98 kapselia

Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit

28, 56, 84 ja 98 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tsekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit

EU/1/15/1028/001

EU/1/15/1028/002

EU/1/15/1028/003

EU/1/15/1028/008

EU/1/15/1028/009

EU/1/15/1028/010

EU/1/15/1028/011

EU/1/15/1028/012

EU/1/15/1028/013

EU/1/15/1028/014

Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit

EU/1/15/1028/004

EU/1/15/1028/005

EU/1/15/1028/006

EU/1/15/1028/007

EU/1/15/1028/015

EU/1/15/1028/016

EU/1/15/1028/017
EU/1/15/1028/018

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

S.C. Zentiva S.A
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bucharest
Romania

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVINEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit
duloksetiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia vastaten 30 mg duloksetiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova enterokapseli

7 kova enterokapselia
28 kova enterokapselia
56 kova enterokapselia
84 kova enterokapselia
98 kova enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tsekki

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003
EU/1/15/1028/008
EU/1/15/1028/009
EU/1/15/1028/010
EU/1/15/1028/011
EU/1/15/1028/012
EU/1/15/1028/013
EU/1/15/1028/014

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Duloxetine Zentiva 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit
duloksetiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zentiva-logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVINEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit
duloksetiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia vastaten 60 mg duloksetiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova enterokapseli

28 kova enterokapselia
56 kova enterokapselia
84 kova enterokapselia
98 kova enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tsekki

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007
EU/1/15/1028/015
EU/1/15/1028/016
EU/1/15/1028/017
EU/1/15/1028/018

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Duloxetine Zentiva 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit
duloksetiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Zentiva-logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Duloxetine Zentiva 30 mg kovat enterokapselit Duloxetine Zentiva 60 mg kovat enterokapselit

duloksetiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Duloxetine Zentiva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Duloxetine Zentiva -valmistetta
3. Miten Duloxetine Zentiva -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Duloxetine Zentiva -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Duloxetine Zentiva on ja mihin sitä käytetään

Duloxetine Zentiva -valmisteen vaikuttava aine on duloksetiini. Duloxetine Zentiva suurentaa serotoniini- ja noradrenaliinipitoisuuksia hermostossa.

Duloxetine Zentiva -valmistetta käytetään aikuisille

- masennuksen hoitoon
- yleistyneen ahdistuneisuuden hoitoon (jatkuva tuskaisuus tai hermostuneisuus)
- diabeettisen neuropatiakivun hoitoon (Neuropatiakipua luonnehditaan usein polttavaksi, iskeväksi, pistäväksi, kivistäväksi tai särkeväksi tai sähkösockkimaiseksi. Kipualueen tunto saattaa olla heikentynyt, tai eri aistimukset kuten kosketus, kuuma, kylmä tai painon tunne voivat aiheuttaa kipua).

Useimmilla potilailla Duloxetine Zentiva -valmisteen vaikutus masennustilan tai ahdistuneisuuden hoidossa alkaa kahden viikon sisällä hoidon aloittamisesta, mutta voi kestää 2–4 viikkoa ennen kuin tunnet olosi paremmaksi. Kerro lääkärillesi, jos et tunne oloasi paremmaksi tuon ajan kuluttua. Lääkärisi saattaa jatkaa Duloxetine Zentiva -lääkitystä tilasi parannuttuakin masennuksen tai ahdistuneisuuden uusiutumisen estämiseksi.

Potilailla, joilla on diabeettista neuropaattista kipua, voi kulua joitakin viikkoja ennen kuin he tuntevat olonsa paremmaksi. Keskustele lääkärisi kanssa, jos et tunne oloasi paremmaksi kahden kuukauden kuluttua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Duloxetine Zentiva -valmistetta

Älä käytä Duloxetine Zentiva -valmistetta, jos

- olet allerginen duloksetiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on maksasairaus
- sinulla on vaikea munuaissairaus

- käytät tai olet viimeisten 14 vuorokauden aikana käyttänyt toista monoamiinioksidaasin estäjää (MAO:n estäjä) (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Duloxetine Zentiva”)
- käytät fluvoksamiinia, jota yleensä käytetään masennuksen hoitoon, siprofloksasiinia tai enoksasiinia, joita yleensä käytetään joidenkin infektioiden hoitoon
- käytät toista lääkettä, joka sisältää duloksetiinia (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Duloxetine Zentiva”).

Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on korkea verenpaine tai sydänsairaus. Lääkärisi arvioi, voitko käyttää Duloxetine Zentiva -valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Seuraavassa mainitaan syitä, joiden takia Duloxetine Zentiva ei ehkä sovi sinulle. Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos

- käytät muita lääkkeitä masennuksen hoitoon (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Duloxetine Zentiva”)
- käytät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta
- sinulla on munuaissairaus
- sinulla on esiintynyt epilepsiakohtauksia (kouristuksia)
- sinulla on ollut mania
- kärsit kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä
- sinulla on silmäongelmia, kuten tietyntyyppinen glaukooma (silmänpainetauti)
- sinulla on ollut verenvuotohäiriöitä (mustelmataipumus), erityisesti jos olet raskaana (ks. ”Raskaus ja imetys”)
- sinulla on vaara elimistön matalaan natriumpitoisuuteen (esim. käytät nesteenpoistolääkkeitä, etenkin jos olet iäkäs)
- sinua parhaillaan hoidetaan toisella lääkkeellä, joka voi aiheuttaa maksavaurioita
- käytät toista lääkettä, joka sisältää duloksetiinia (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Duloxetine Zentiva”).

Duloxetine Zentiva saattaa aiheuttaa rauhattomuuden tunnetta ja kykenemättömyyttä istua tai seistä paikallaan. Jos sinulle ilmaantuu tällaisia tuntemuksia, kerro niistä lääkärillesi.

Lääkevalmisteet, kuten Duloxetine Zentiva (niin kutsutut SSRI-/SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4). Joissain tapauksissa kyseiset oireet ovat jatkuneet hoidon lopettamisen jälkeen.

Itsetuhoajatukset ja masennuksen tai ahdistusoireiden paheneminen

Jos olet masentunut ja/tai ahdistunut, sinulle saattaa toisinaan tulla ajatuksia itsesi vahingoittamisesta tai itsemurhasta. Nämä ajatukset saattavat lisääntyä aloittaessasi masennuslääkityksen. Näillä lääkkeillä kestää aikansa ennen kuin ne alkavat vaikuttaa, yleensä noin kaksi viikkoa, mutta joskus pitempäänkin.

Näitä ajatuksia tulee herkemmin jos:

- sinulla on aikaisemmin ollut ajatuksia itsemurhasta tai itsesi vahingoittamisesta
- olet nuori aikuinen. Kliinistä tutkimuksista saatu tieto on osoittanut itsetuhoisen käyttäytymisen riskin kasvua masennuslääkityksen aikana mielenterveyshäiriöitä kärsivillä alle 25-vuotiailla aikuisilla.

Jos sinulla on milloin tahansa ajatuksia itsesi vahingoittamisesta tai itsemurhasta, ota yhteyttä lääkäriisi tai mene heti sairaalaan.

Masennuksestasi tai ahdistusoireistasi kertominen sukulaiselle tai läheiselle ystävälle saattaa auttaa sinua, ja voit pyytää heitä lukemaan tämän pakkausselosteen. Voit pyytää heitä kertomaan sinulle, jos heidän mielestään masennuksesi tai ahdistuneisuutesi pahenee tai jos he ovat huolestuneita käyttäytymisessäsi tapahtuneista muutoksista.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Duloxetine Zentiva -valmistetta ei normaalisti pitäisi käyttää lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille. Sinun tulee myös tietää, että alle 18-vuotiaille potilailla on lisääntynyt haittavaikutusten, kuten itsemurhayritysten, itsetuhoajatusten ja vihamielisyyden (pääasiallisesti aggressio, vastustava käyttäytyminen ja viha) vaara, kun he ottavat tämän ryhmän lääkkeitä. Lääkäri voi silti määrätä Duloxetine Zentiva -valmistetta alle 18-vuotiaille potilaille katsoessaan sen olevan parhaiten potilaan etujen mukaista. Jos lääkäri on määrännyt Duloxetine Zentiva -valmistetta alle 18-vuotiaille potilaalle ja lääkkeen käyttö herättää kysymyksiä, lääkäriin on syytä vielä ottaa yhteyttä. Lääkäriin on otettava yhteyttä, jos jokin mainituista oireista kehittyy tai pahenee, kun alle 18-vuotias potilas käyttää Duloxetine Zentiva -valmistetta. Duloksetiinin pitkän ajan turvallisuusvaikutuksiakaan koskien kasvua, kypsymistä sekä tiedollista ja käyttäytymiseen liittyvää kehitystä ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Duloxetine Zentiva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Duloxetine Zentiva -valmisteen vaikuttava aine on duloksetiini, jota on myös muihin sairauksiin käytettävissä lääkkeissä: diabeettinen neuropatiakipu, masennus, ahdistuneisuus ja virtsan pidätyskyvyn häiriö. Useampaa kuin yhtä duloksetiinivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti. Tarkista lääkärisi kanssa, etet jo ennestään käytät duloksetiinia sisältävää lääkettä.

Lääkärisi päättää, voitko käyttää Duloxetine Zentiva -valmistetta samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa. **Älä aloita äläkä lopeta minkään lääkkeen käyttöä, mukaan lukien itsehoitolääkkeet ja rohdosvalmisteet, keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.**

Sinun pitää myös kertoa lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista:

- **Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät):** Älä käytä Duloxetine Zentiva -valmistetta, jos käytät tai olet edellisten 14 vuorokauden aikana käyttänyt toista masennuslääkettä, monoamiinioksidaasin estäjää (MAO:n estäjä). Esimerkkejä MAO:n estäjistä ovat moklobemidi (masennuslääke) sekä linetsolidi (antibiootti). MAO:n estäjien käyttö samanaikaisesti monien reseptilääkkeiden, mm. Duloxetine Zentiva -valmisteen kanssa voi aiheuttaa vakavia tai jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Sinun on odotettava vähintään 14 vuorokautta MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen, ennen kuin voit aloittaa Duloxetine Zentiva -hoidon. Sinun on myös odotettava vähintään 5 vuorokautta Duloxetine Zentiva -hoidon lopettamisen jälkeen ennen kuin voit aloittaa MAO:n estäjän käytön.
- **Väsymystä aiheuttavat lääkkeet:** Näitä ovat esimerkiksi reseptilääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit, voimakkaat kipulääkkeet, psyykenlääkkeet, fenobarbitaali ja antihistamiinit.
- **Serotoniinipitoisuutta suurentavat lääkkeet:** Triptaanit, tramadoli, tryptofaani, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät eli SSRI:t (kuten paroksetiini ja fluoksetiini), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät eli SNRI:t (kuten venlafaksiini), trisykliset masennuslääkkeet (kuten klomipramiini ja amitriptyliini), petidiini, mäkikuisma ja MAO:n estäjät (kuten moklobemidi ja linetsolidi). Nämä lääkkeet suurentavat haittavaikutusriskiä. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä samanaikaisesti Duloxetine Zentiva -valmisteen kanssa ja sinulle kehittyy epätavallisia oireita, ota yhteys lääkäriin.
- **Oraaliset antikoagulantit eli veren hyytymistä estävät lääkkeet:** Nämä verta ohentavat eli veren hyytymistä estävät lääkkeet saattavat lisätä verenvuotovaaraa.

Duloxetine Zentiva ruoan, juoman ja alkoholin kanssa

Duloxetine Zentiva voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Ole varovainen, jos käytät alkoholia Duloxetine Zentiva -hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Kerro lääkärillesi, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta Duloxetine Zentiva -hoidon aikana. Käytä Duloxetine Zentiva -valmistetta vasta sen jälkeen, kun olet keskustellut lääkärisi kanssa hoidon mahdollisista hyödyistä sekä sikiöön kohdistuvista riskeistä.
- Kerro kättilölle ja/tai lääkärille, että käytät Duloxetine Zentiva -valmistetta. Käytettäessä raskauden aikana samankaltaiset lääkkeet (SSRI:t), saattavat lisätä riskiä kohonneen keuhkoverenkierron vastukseen vastasyntyneillä (PPHN) aiheuttaen sinisyyttä ja hengitystiheyden nopeutumista. Nämä oireet ilmenevät yleensä 24 tunnin kuluessa synnytyksestä. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä kättilöön ja/tai lääkäriin.
- Jos käytät Duloxetine Zentiva -valmistetta raskautesi loppuvaiheessa, lapsellasi voi ilmetä joitakin oireita syntymän jälkeen. Oireet alkavat yleensä välittömästi syntymän jälkeen tai muutaman päivän ikäisenä. Niitä voivat olla veltot lihakset, tärinä, vapina, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja kouristukset. Jos lapsellasi ilmenee jokin näistä oireista tai olet huolestunut lapsesi terveydestä, kysy neuvoa lääkäriltä tai kättilöltä.
- Jos käytät Duloxetine Zentiva -valmistetta lähellä raskautesi loppua, riski liialliselle emättimen verenvuodolle pian synnytyksen jälkeen on suurentunut, erityisesti jos sinulla on ollut verenvuorohäiriöitä. Lääkärisi tai kättilösi tulee tietää että käytät duloksetiinia, jotta he voivat neuvoa sinua.
- Kerro lääkärillesi, jos imetät. Duloxetine Zentiva -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Duloxetine Zentiva voi aiheuttaa sinulle uneliaisuutta ja huimausta. Älä aja autoa tai käytä mitään työkaluja tai koneita ennen kuin tiedät, miten Duloxetine Zentiva vaikuttaa sinuun.

Duloxetine Zentiva sisältää sakkaroosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Duloxetine Zentiva -valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Duloxetine Zentiva on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kapseli nielaistaan kokonaisuena veden kanssa.

Masennus ja diabeettinen neuropatiakipu

Tavanomainen annos Duloxetine Zentiva -valmistetta on 60 mg kerran vuorokaudessa, mutta lääkärisi määrää sinulle sopivan annoksen.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Tavallinen Duloxetine Zentiva -aloitusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen useimpien potilaiden hoitoannos on 60 mg kerran vuorokaudessa, mutta lääkärisi määrää sinulle sopivan yksilöllisen annoksen. Annos voidaan nostaa 120 mg:aan saakka riippuen vasteestasi Duloxetine Zentiva -hoitoon.

Lääkkeenoton muistamisen helpottamiseksi Duloxetine Zentiva kannattaa ottaa aina samaan aikaan joka päivä.

Keskustele lääkärisi kanssa siitä, kuinka kauan jatkat Duloxetine Zentiva -lääkitystä. Älä lopeta Duloxetine Zentiva -valmisteen käyttöä tai muuta annosta keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Sairautesi asianmukainen hoitaminen on tärkeää, jotta voisit paremmin. Hoitamattomana sairautesi ei parane ja saattaa muuttua vakavammaksi ja vaikeammaksi hoitaa.

Jos otat enemmän Duloxetine Zentiva -valmistetta kuin sinun pitäisi

Soita lääkärillesi tai apteekkiin välittömästi, jos otat enemmän Duloxetine Zentiva -valmistetta kuin lääkärisi on määrännyt. Yliannostuksen oireita ovat uneliaisuus, kooma, serotoniinioireyhtymä (harvinainen tila, joka voi aiheuttaa suurta onnen tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, humalan tunnetta, kuumetta, hikoilua ja lihasjäykkyyttä), kouristukset, oksentelu ja nopea sydämen syke.

Jos unohtat ottaa Duloxetine Zentiva -valmistetta

Jos unohtat ottaa lääkeannoksen, ota se heti kun muistat. Jos sinun on jo kuitenkin aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos kuten tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Älä ylitä sinulle määrättyä Duloxetine Zentiva -vuorokausiannosta.

Jos lopetat Duloxetine Zentiva -valmisteen käytön

ÄLÄ lopeta kapseleiden ottamista ilman lääkärin määräystä, vaikka tuntisit olosi paremmaksi. Jos lääkärisi katsoo, ettei tarvitse enää Duloxetine Zentiva -hoitoa, hän kehottaa sinua vähentämään annosta vähintään 2 viikon aikana ennen hoidon lopettamista kokonaan.

Joillekin potilaille, jotka ovat lopettaneet Duloxetine Zentiva -hoidon äkillisesti, on kehittynyt oireita, kuten:

- huimausta, neulan piston kaltaisia kihelmöiviä tuntemuksia tai sähköiskun kaltaisia tuntemuksia (etenkin päässä), unihäiriöitä (eloisia unia, painajaisunia, unettomuutta), väsymystä, unettomuutta, levotonta tai kiihtynyttä oloa, huolestuneisuutta, pahoinvointia tai oksentelua, vapinaa, päänsärkyä, lihaskipua, ärtyneisyyttä, ripulia, lisääntyneitä hikoilua tai kierto- huimausta.

Nämä oireet eivät yleensä ole vakavia ja häviävät muutamassa vuorokaudessa, mutta jos sinulle kehittyy häiritseviä oireita, kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, ja ne häviävät usein muutamassa viikossa.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- päänsärky, uneliaisuus
- pahoinvointi, suun kuivuminen.

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- ruokahaluttomuus
- univaikeudet, kiihtyneisyys, seksuaalisen halukkuuden väheneminen, ahdistuneisuus, orgasmivaikeudet, poikkeavat unet
- huimaus, velttous, vapina, tunnottomuus sisältäen ihon tunnottomuuden, pistelyn tai kihelmöinnin
- näön hämärtyminen
- tinnitus (korvien soiminen)
- sydämen jyskytys
- kohonnut verenpaine, kasvojen kuumotus
- lisääntynyt haukottelu
- ummetus, ripuli, vatsakipu, kuvotus (oksentelu), närästys tai ruoansulatusvaivat, ilmavaivat

- lisääntynyt hikoilu, (kutiseva) ihottuma
- lihaskipu, lihaskouristus
- kivulias virtsaaminen, lisääntynyt virtsaaminen
- erektiohäiriö, ejakulaatiomuutokset
- kaatuilu (yleensä iäkkäät henkilöt), väsymys
- painonlasku.

Kun alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten depressiota hoidettiin Duloxetine Zentiva -valmisteella, lääkityksen alussa havaittiin painonlaskua. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen paino nousi ko. ikäryhmän ja sukupuolen kasvukäyrän tasolle.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- kurkkutulehdus, joka aiheuttaa äänen käheyttä
- itsetuhoajatukset, univaikeudet, hampaiden narskuttelu, hampaiden yhteenpureminen, epätietoisuuden tunne (esim. ajasta tai paikasta), aloitekyvyn puute
- kouristukset ja tahattomat lihasliikkeet, levottomuuden tunne tai kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan, hermostuneisuus, keskittymisvaikeudet, makuaistin muutokset, lihasliikkeiden hallintavaikeus esim. lihaskoordinaation puute tai hallitsemattomat lihasliikkeet, levottomat jalat -oireyhtymä, huonolaatuinen uni
- suurentuneet pupillit (silmän mustuaiset), näkövaivat
- heite- tai kiertohuimauksen tunne, korvakipu
- nopea ja/tai epäsäännöllinen syke
- pyörtyminen, heitehuimaus, heikotus tai pyöritys ylös noustaessa, kylmät sormet ja/tai varpaat
- kurkun kireys, nenäverenvuoto
- verioksennus, tai musta tervamainen uloste, suolistotulehdus, röyhtäily, nielemisvaikeudet
- maksatulehdus, joka voi aiheuttaa vatsakipua sekä ihon tai silmän valkuaisten keltaisuutta
- yöhikoilu, nokkosihottuma, kylmänhiki, herkkyys auringonvalolle, suurentunut mustelmataipumus
- lihasjäykkyys, lihasnykäykset
- vaikeus tai kyvyttömyys virtsata, virtsaamisen aloitusvaikeus, yöllinen virtsaamistarve, normaalia suurempi virtsaamistarve, virtsasuihkun heikentyminen
- epänormaali emätinverenvuoto, kuukautishäiriöt kuten runsaat, kivuliaat, epäsäännölliset tai pitkittyneet kuukautiset, epätavallisen niukat tai puuttuvat kuukautiset, kipua kiveksissä tai kivespussissa
- rintakipu, kylmän tunne, jano, lihasvärinä, kuumen tunne, poikkeava kävely
- painonnousu
- Duloxetine Zentiva -valmisteella voi olla vaikutuksia joita et havaitse, kuten maksaentsyymiarvojen suureneminen sekä veriarvojen, kuten kaliumin, kreatiinikinaasin, sokerin tai kolesteroliarvojen suureneminen.

Harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta sekä kielen tai huulten turpoamista, allergiset reaktiot
- kilpirauhasen toiminnan heikkeneminen, joka voi aiheuttaa väsymystä tai painonnousua
- kuivuminen, veren natriumpitoisuuden pienentyminen (etenkin iäkkäillä; oireita voivat olla huimauksen, heikkouden, sekavuuden, uneliaisuuden ja syvän väsymyksen tunne tai pahoinvointi ja huonovointisuus; vakavampia oireita ovat pyörtyminen, kouristelu ja kaatuilu), antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIAHD)
- itsetuhokäyttäytyminen, mania (yliaktiivisuus, rauhattomat ajatukset ja vähentynyt unentarve), hallusinaatiot, hyökkäävä käytös ja vihan tunteminen
- ”serotoniinioireyhtymä” (harvinainen tila, joka voi aiheuttaa suurta onnen tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, juopumuksen tunnetta, kuumetta, hikoilua ja lihasjäykkyyttä), kouristuskohtaukset
- suurentunut silmänpaine (glaukooma)
- yskä, hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus, johon voi liittyä korkea kuume

- suutulehdus, kirkas punainen veri ulosteessa, pahanhajuinen hengitys, paksusuolen tulehdus (mikä johtaa ripuliin)
- maksan vajaatoiminta, ihon tai silmän valkuaisten keltaisuus (ikterus)
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, jossa tulee rakkuloita iholle, suuhun, silmiin ja sukupuolielimiin), vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen ja kurkun turpoamisen (angioedeema)
- leukalukkoon johtava leukalihaksen supistus
- outo haju virtsassa
- vaihdevuosisoireet, miehillä ja naisilla epänormaali maidon erityys
- liiallinen emättimen verenvuoto pian synnytyksen jälkeen (synnytyksenjälkeinen verenvuoto).

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- ihon verisuonten tulehdus (ihovaskuliitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Duloxetine Zentiva -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa/läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Duloxetine Zentiva sisältää

Vaikuttava aine on duloksetiini. Yksi kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia vastaten 30 mg tai 60 mg duloksetiinia.

Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: sakkaroosi, maissitärkkelys, hypromelloosi, talkki, hypromelloosiasetaattisukkinaatti, trietyylisitraatti.

Kapselin kuori:

Duloxetine Zentiva 30 mg:

Kapselin yläosa: indigokarmiini (E132), titaanidioksidi (E171), gelatiini

Kapselin runko-osa: titaanidioksidi (E171), gelatiini

Duloxetine Zentiva 60 mg:

Kapselin yläosa: indigokarmiini (E132), titaanidioksidi (E171), gelatiini

Kapselin runko-osa: keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), gelatiini

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Duloxetine Zentiva on kova enterokapseli. Yksi Duloxetine Zentiva -kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridipellettejä, jotka on päällystetty niiden suojaamiseksi mahahapolta.

Duloxetine Zentiva -valmistetta on saatavilla kahta vahvuutta: 30 mg ja 60 mg.

30 mg kapseli on kova, läpinäkymätön gelatiinikapseli, jonka pituus on noin 15,9 mm, ja jossa on valkoinen, läpinäkymätön runko-osa ja vaaleansininen, läpinäkymätön yläosa ja joka sisältää luonnonvalkoisia tai vaaleanruskeankeltaisia pallomaisia pellettejä.

60 mg kapseli on kova, läpinäkymätön gelatiinikapseli, jonka pituus on noin 19,4 mm, ja jossa on luonnonvalkoinen, läpinäkymätön runko-osa ja vaaleansininen, läpinäkymätön yläosa ja joka sisältää luonnonvalkoisia tai vaaleanruskeankeltaisia pallomaisia pellettejä.

Duloxetine Zentiva 30 mg kapseleita on saatavana 7, 28, 56, 84 ja 98 kapselin pakkauksissa. Duloxetine Zentiva 60 mg kapseleita on saatavana 28, 56, 84 ja 98 kapselin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

Myyntiluvan haltija

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšekki

Valmistaja

S.C. Zentiva S.A
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bukarest
Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021.304.7597
zentivaRO@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.