

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg kova enterokapseli.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 30 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaineet: Sakkarosi 8,6 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli.

Läpinäkymätön valkoinen runko-osa, jossa merkintä ”30 mg”, ja läpinäkymätön sininen yläosa, jossa merkintä ”9543”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Aikuiset

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).

Iäkkäät henkilöt

Vain ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei suositella. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Lapset ja nuoret

Lasten ja nuorten hoidosta ei ole kokemusta (katso kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia ei tule 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 BOEHRINGER INGELHEIMia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Hoidon lopettaminen

Hoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää. Kun DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -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 hoidon aloittamista uudelleen aikaisemmin käytetyllä annoksella. Myöhemmin lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta vielä enemmän asteittain.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin ja ei-selektiivisten irreversiibelien monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjät) samanaikainen käyttö on kontraindikoitu (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia 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 BOEHRINGER INGELHEIM -hoidon aloitus on kontraindikoitu potilailla, joilla on hoitamaton verenpainetauti, mikä voisi saattaa potilaat mahdollisen hypertensiivisen kriisin vaaraan (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

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

Mydriaasi

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu mydriaasia, joten DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia 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 seurantaa 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 duloksetiinipitoisuuksien nousua. Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3. Potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.2.

Samanaikainen masennuslääkkeiden käyttö

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia yhdessä masennuslääkkeiden kanssa. Etenkään selektiivisten reversiibelien MAO-estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.

Mäkikuisma

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

Masennus, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Vaikka masennuksen hoito ei ole DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin käyttöaiheena, sen sisältämää vaikuttavaa ainetta (duloksetiini) on olemassa myös masennuslääkkeenä. Depressioon liittyy itsemurha-ajatuksien, 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 suuressa vaarassa itsemurha-ajatuksien 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).

Lääkäreiden tulee rohkaista potilaita kertomaan heille mitä hyvänsä tai milloin tahansa kokemiaan ahdistavia ajatuksia ja tunteita tai masennuksen oireita. Jos potilaalle kehittyy DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -hoidon aikana agitaatiota tai masennuksen oireita, alan erikoislääkäriä tulisi konsultoida, koska masennus on vakava sairaus. Jos päätetään aloittaa masennuslääkehoito, suositellaan DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkityksen asteittaista lopettamista (katso kohta 4.2).

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Duloksetiinista ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia lapsipotilailla. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkitystä ei pitäisi käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa. Kliinisissä tutkimuksissa itsetuhoikäyttäytymistä (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. Pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymiseen liittyvästä kehityksestä puuttuvat.

Verenvuoto

Verenvuotoa, kuten mustelmamuodostusta, purppuraa ja suolistovuotoja on ilmoitettu selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin/ noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) käytön yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät verenhyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita, sekä potilailla, joilla tiedetään olevan verenvuototaipumus.

Hyponatremia

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin käytön yhteydessä on etupäässä iäkkäillä ilmoitettu harvaksen hyponatremiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on lisääntynyt hyponatremian riski, kuten iäkkäillä, kirroosipotilailla tai potilailla, joilla on nestevajaus tai diureetteja käyttävillä potilailla. Hyponatremia voi johtua antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH).

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 BOEHRINGER INGELHEIM -hoidossa olleista potilaista noin 45 %:lla ja potilaista, jotka olivat saaneet plasebohoitoa 23 %:lla.

Riski vieroitusoireisiin SSRI:n ja SRNI:n yhteydessä saattaa riippua monista tekijöistä sisältäen hoidon keston ja annoksen sekä annoksen pienentämisen. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4.8. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla oireet saattavat olla vaikea-asteisia. Ne yleensä ilmaantuvat muutamien ensimmäisten päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Tällaisia oireita on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, jotka ovat tahattomasti jättäneet 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).

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 nostaminen voi olla haitallista.

Läkkeet, jotka sisältävät duloksetiinia

Duloksetiinia käytetään eri kauppanimellä monissa indikaatioissa (perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu, masennustilat sekä ponnistusinkontinenssi). Useampaa kuin yhtä duloksetiinivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.

Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toiminnan häiriötä mukaan lukien huomattavasti kohonneet maksaentsyymit (> 10 kertaa normaaliarvon ylärajan ylittävät arvot), hepatiitti ja keltaisuus (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.

Sakkaroosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja aineiden kanssa, mukaan lukien alkoholi ja rauhoittavat lääkkeet (esim. bentsodiatsepiinit, opiaatit, psykoosiläkkeet, fenobarbitaali, sedatiiviset antihistamiinit).

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

Selektiivisten reversiibelien MAO-estäjien kuten moklobemidin kohdalla serotoniinioireyhtymän vaara on pienempi. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin ja selektiivisten reversiibelien MAO-estäjien samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan suositella (ks. kohta 4.4).

Serotoniinioireyhtymä: Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (esim. paroksetiini, fluoksetiini) ja serotoninergisia lääkkeitä samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvoin serotoniinioireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia samanaikaisesti serotoninergisten masennuslääkkeiden kuten SSRI-lääkkeiden, trisyklisen masennuslääkkeiden kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, makikuisman (Hypericum perforatum), venlafaksiinin tai triptaanien, tramadolin, petidiinin tai tryptofaamin kanssa.

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 annetaan annoksella 60 mg kahdesti päivässä yhdessä desipramiinin kerta-annoksen kanssa, mikä on CYP2D6 entsyymin substraatti, kasvoi desipramiinin AUC kolminkertaisesti. Duloksetiinin (40 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurentaa tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) vakaan tilan AUC-arvoa 71 % mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksyyli-metaboliitin farmakokinetiikkaan, eikä duloksetiiniannoksen säätöä suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin 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. Ertäisiä *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

Muiden 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 estäjät: CYP1A2 osallistuu duloksetiinin metaboliaan, joten voimakkaan CYP1A2:n estäjän samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa duloksetiininipitoisuuksia. 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 BOEHRINGER INGELHEIMia ei tule antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP1A2:n estäjien kuten fluvoksamiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Duloksetiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole 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. Kuten muidenkin serotoninerigisten lääkeaineiden kohdalla, vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita jos äiti on käyttänyt duloksetiinia raskauden loppuvaiheessa. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva vaara. Potilasta tulee neuvoa kertomaan lääkärille, jos hän tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta hoidon aikana.

Imettäminen

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kykyyn ajaa autoa tai koneiden käyttöön ei ole tehty. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin 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

Spontaanisti ilmoitetut sekä plasebokontrolloidusta kliinisistä lääketutkimuksista kerätyt haittavaikutukset ovat taulukossa 1 (kaikkiaan 6828 potilasta, 4199 sai duloksetiinia ja 2629 plaseboa). Diabeettista neuropaattista kipua koskevista tutkimuksista yleisimmin ilmoitettuja DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, päänsärky, suun kuivuminen, uneliaisuus ja huimaus.

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 ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Esiintymistiheys ei tiedossa
<i>Tutkimukset</i>					
	painon lasku	painon nousu, kreatiini-kinasiin nousu	suurentunut veren kolesteroli		
<i>Sydän</i>					
	sydämen tykytys	takykardia, supraventrikulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä			

<i>Hermosto</i>					
päänsärky (14,3 %), uneliaisuus (10,7 %), huimaus (10,2 %)	vapina, , parestesia	myoklonus, hermostuneisuus, keskittymishäiriö, vetämättömyys, makuaistinhäiriö, dyskinesia, levottomat jalat -oireyhtymä, huono unen laatu	kouristukset ¹		serotoniini-oireyhtymä, extrapyramidaalioireet akatisia, psykomotorinen levottomuus
<i>Silmä</i>					
	näön hämärtyminen	mydriaasi, näköhäiriöt,	glaukooma		
<i>Korva ja sisäkorva</i>					
	korvan soiminen ¹	kiertohuimaus, korvakipu			
<i>Hengitys-, rintakehä- ja välikarsina</i>					
	haukottelu	kurkun kireys, nenäveren- vuoto			
<i>Ruoansulatuskanava</i>					
pahoinvointi (24,3 %), suun kuivuminen (12,8 %),	ummetus, ripuli, oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat	gastroenteriitti röyhtäily, gastriitti	stomatiitti, pahanhajuinen hengitys, veruloste		suolisto- verenvuoto
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>					
		virtsaumpi, dysuria, virtsaamisen aloittamis- vaikeudet, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, runsasvirtsaisuus, virtsasuihkun heikentyminen	poikkeava virtsanhaju		
<i>Iho ja ihonalaiskudokset</i>					
	lisääntynyt hikoilu, ihottuma	yöhikoilu, urtikaria, kontakti-dermatiitti, kylmänhiki, valoyliherk- kyysreaktiot, lisääntynyt mustelma- taipumus			angioneu- roottinen- edeema, Stevens- Johnson- oireyhtymä,
<i>Tuki- ja liikuntaelimistö ja sidekudokset</i>					
	tuki- ja lii- kuntaelinkipu, lihaskireys, lihaskouristus	lihaskrampit	leukalukko		
<i>Umpieritysjärjestelmä</i>					

			kilpirauhasen vajaatoiminta		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>					
	ruokahalun heikentyminen	hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetes- potilailla)	kuivuminen, hyponatremia		SIADH
<i>Infektiotaudit ja loistartunnat</i>					
		kurkunpään- tulehdus			
<i>Verisuonisto</i>					
	kuumotus	kohonnut verenpaine, ääreisien kylmyys, ortostaattinen hypotensio ² , pyörtyminen ²			hypertensio, hyperten- siivinen kriisi
<i>Yleisluontoiset ja annostuspaikan tila</i>					
	uupumus, vatsakipu	outo olo, palelu, jano, vilunväristykset, huonovointisuus, kuuman tuntemukset, kävelyhäiriö			rintakipu
<i>Immuunijärjestelmä</i>					
			yliherkkyys, anafylaksia		
<i>Maksa ja sappi</i>					
		kohonneet maksatransy- aminot (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi), hepatiitti ³ , akuutti maksan toimintahäiriö			keltaisuus, maksan vajaatoiminta
<i>Sukuelimet ja rinnat</i>					
	erektiohäiriö	ejakulaatio- häiriö, viivästynyt ejakulaatio, seksuaalisten toimintojen häiriintyminen, gynekologinen verenvuoto	vaihdevuosi- oireet		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					
	unettomuus, kiihtyneisyys,	unihäiriöt, hampaiden	mania, hallusinaatiot,		itsemurha- ajatukset ⁵ ,

	sukupuolisen halukkuuden heikkeminen, ahdistuneisuus, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet	narskutus, deorientaatio, apatia	aggressio ja viha ⁴ ,		itsetuhoisen käyttäytymisen ⁵
--	--	----------------------------------	----------------------------------	--	--

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).

Duloksetiinin lopettaminen (erityisesti, kun se on äkillistä) johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), kiihtymys tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentaminen, vapina, päänsärky, 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. kohta 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.

EKG otettiin 528:ltä duloksetiinihoitoa saaneelta ja 205:ltä plaseboa saaneelta potilaalta, joita hoidettiin diabeettisen neuropatiakivun vuoksi pisimmillään 13 viikkoa kestäneissä kliinisissä lääketutkimuksissa. Duloksetiinihoitoa saaneiden potilaiden QTc-aika ei eronnut plaseboa saaneiden potilaiden QTc-ajasta. Kliinisesti merkitseviä eroja ei liioin havaittu seuraavissa EKG-muuttujissa duloksetiinia saaneiden ja plaseboa saaneiden potilaiden välillä: QT, PR, QRS ja QTcB.

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 antidoottia, mutta serotoniinioireyhtymän yhteydessä erityistä hoitoa (kuten esimerkiksi syproheptadiini ja/tai lämpötilakontrolli) voidaan harkita. Hengitystiet tulee varmistaa. Sydämen toiminnan ja muiden vitaalitoimintojen seurantaa 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.

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.

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.

Duloksetiinin tehoa diabeettisen neuropatiakivun hoidossa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, 12 viikkoa kestäneessä, plasebokontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa, 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 kriteerit suljettiin pois tutkimuksesta. Ensisijainen päätemuuttuja oli viikkokohtainen kivun vuorokausikeskiarvo; potilaat merkitsivät päivittäin kokemansa kivun 11-pisteiseen Likertin asteikkoon.

Molemmissa tutkimuksissa duloksetiinia 60 mg kerran päivässä ja 60 mg kahdesti päivässä vähensi potilaiden kokemaa kipua merkittävästi verrattuna plaseboon. Joillekin potilaille kivun lieveneminen oli ilmeistä jo ensimmäisen hoitoviikon aikana. Keskimääräisessä paranemisessa ei ollut tilastollisesti merkittävää 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkityksellä kahdeksan viikon aikana annoksella 60 mg kerran vuorokaudessa, hoitovaste säilyi seuraavat kuusi kuukautta.

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.

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

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

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). Oraalisen annon jälkeen duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma on 33–261 l/h (keskiarvo 101 l/h).

Erityisryhmät:

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

Ikä: Nuorten ja iäkkäiden (≥ 65 vuotta) naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (iäkkäillä AUC-arvo on noin 25 % suurempi ja puoliintumisaika noin 25 % pidempi), mutta nämä erot eivät ole niin suuria, että annosta tulisi niiden perusteella muuttaa. Yleisesti suositellaan noudattamaan varovaisuutta iäkkäitä henkilöitä hoidettaessa (ks. kohta 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 eliminointumista 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 mikrogrammaa/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 hepasellulaaristen 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 varhastiinneyden aikana, havaittiin emolla ruuankulutuksen ja painon vähentyneen, estrussyklin häiriintyneen, elävänä syntyneiden poikasten lukumäärän ja eloonjäämisen vähentyneen ja kasvun heikentyneen, kun systeemisen altistustason arvioitiin olevan enintään maksimaalinen kliininen altistus (AUC). 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, systeemisen altistustason ollessa alle suurimman kliinisen altistuksen (AUC).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Hypromelloosi
Hypromelloosiasetaattisukkinaatti
Sakkarooosi
Sokerirakeet
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Trietyylisitraatti

Kapselin kuori:

30 mg:
Gelatiini
Natriumlauryylisulfaatti
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)
Vihreä elintarvikkeissa käytetty painoväri

Vihreä elintarvikkeissa käytetty painoväri sisältää:

Synteettinen musta rautaoksidi (E172)
Synteettinen keltainen rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Shellakka

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30° C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainoliuskat polyvinyylikloridia(PVC), polyeteeniä (PE) ja polyklooritrifluorieteeniä (PCTFE), suljettu alumiinifoliopäällyksellä.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg on saatavana 7, 28 ja 98 kapselin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksa.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/471/003-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg kova enterokapseli.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 60 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaineet: sakkaroosi, 17,2 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli.

Läpinäkymätön vihreä runko-osa, jossa merkintä ”60 mg”, ja läpinäkymätön sininen yläosa, jossa merkintä ”9542”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Perifeerisen diabeettisen neuropatiakivun hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Aikuiset

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).

Iäkkäät henkilöt

Vain ikään perustuvaa annoksen säätämistä ei suositella. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Lapset ja nuoret

Lasten ja nuorten hoidosta ei ole kokemusta (katso kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia ei tule 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 BOEHRINGER INGELHEIMia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Hoidon lopettaminen

Hoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää. Kun DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin ja ei-selektiivisten irreversibelisten monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjät) samanaikainen käyttö on kontraindikoitu (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia 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 BOEHRINGER INGELHEIM -hoidon aloitus on kontraindikoitu potilailla, joilla on hoitamaton verenpainetauti, mikä voisi saattaa potilaat mahdollisen hypertensiivisen kriisin vaaraan (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

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

Mydriaasi

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu mydriaasia, joten DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia 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 duloksetiinipitoisuuksien nousua. Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.3. Potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ks. kohta 4.2.

Samanaikainen masennuslääkkeiden käyttö

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia yhdessä masennuslääkkeiden kanssa. Etenkään selektiivisten reversiibelien MAO-estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.

Mäkikuisma

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

Masennus, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Vaikka masennuksen hoito ei ole DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin käyttöaiheena, sen sisältämää vaikuttavaa ainetta (duloksetiini) on olemassa myös masennuslääkkeenä. Depressioon liittyy itsemurha-ajatuksien, 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 klinisen 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 suuressa vaarassa itsemurha-ajatuksien 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).

Lääkäreiden tulee rohkaista potilaita kertomaan heille mitä hyvänsä tai milloin tahansa kokemiaan ahdistavia ajatuksia ja tunteita tai masennuksen oireita. Jos potilaalle kehittyy DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM- hoidon aikana agitaatiota tai masennuksen oireita, alan erikoislääkäriä tulisi konsultoida, koska masennus on vakava sairaus. Jos päätetään aloittaa masennuslääkehoito, suositellaan DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkityksen asteittaista lopettamista (katso kohta 4.2).

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Duloksetiinista ei ole tehty klinisiä tutkimuksia lapsipotilailla. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkitystä ei pitäisi käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa. Kliinisissä tutkimuksissa itsetuhoikäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiallisesti aggressio, vastustava käyttäytyminen ja viha) havaittiin useammin masennuslääkkeillä hoidetuilla lapsilla ja nuorilla kuin plaseboa saaneilla. Jos klinisen tarpeen perusteella hoito kuitenkin päätetään aloittaa, potilasta pitää seurata huolellisesti itsetuhoisten oireiden ilmenemisen varalta. Pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymiseen liittyvästä kehityksestä puuttuvat.

Verenvuoto

Verenvuotoa, kuten mustelmamuodostusta, purppuraa ja suolistovuotoja on ilmoitettu selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin/ noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) käytön yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät verenhyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita, sekä potilailla, joilla tiedetään olevan verenvuototaipumus.

Hyponatremia

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin käytön yhteydessä on etupäässä iäkkäillä ilmoitettu harvakeen hyponatremiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on lisääntynyt hyponatremian riski, kuten iäkkäillä, kirroosipotilailla tai potilailla, joilla on nestevajaus tai diureetteja käyttävillä potilailla. Hyponatremia voi johtua antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH).

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 BOEHRINGER INGELHEIM -hoidossa olleista potilaista noin 45 %:lla ja potilaista, jotka olivat saaneet plasebohoitoa 23 %:lla.

Riski vieroitusoireisiin SSRI:n ja SRNI:n yhteydessä saattaa riippua monista tekijöistä sisältäen hoidon keston ja annoksen sekä annoksen pienentämisen. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4.8. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla oireet saattavat olla vaikea-asteisia. Ne yleensä ilmaantuvat muutamien ensimmäisten päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Tällaisia oireita on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, jotka ovat tahattomasti jättäneet 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).

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 nostaminen voi olla haitallista.

Läkkeet, jotka sisältävät duloksetiinia

Duloksetiinia käytetään eri kauppanimellä monissa indikaatioissa (perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu, masennustilat sekä ponnistusinkontinenssi). Useampaa kuin yhtä duloksetiinivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.

Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toiminnan häiriötä mukaan lukien huomattavasti kohonneet maksaentsyymit (> 10 kertaa normaaliarvon ylärajan ylittävät arvot), hepatiitti ja keltaisuus (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.

Sakkaroosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja aineiden kanssa, mukaan lukien alkoholi ja rauhoittavat lääkkeet (esim. bentsodiatsepiinit, opiaatit, psykoosiläkkeet, fenobarbitaali, sedatiiviset antihistamiinit).

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

Selektiivisten reversiibelien MAO-estäjien kuten moklobemidin kohdalla serotoniinioireyhtymän vaara on pienempi. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin ja selektiivisten reversiibelien MAO-estäjien samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan suositella (ks. kohta 4.4).

Serotoniinioireyhtymä: Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (esim. paroksetiini, fluoksetiini) ja serotoninergisia lääkkeitä samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvoin serotoniinioireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia samanaikaisesti serotoninergisten masennuslääkkeiden kuten SSRI-lääkkeiden, trisyklisen masennuslääkkeiden kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, makikuisman (Hypericum perforatum), venlafaksiinin tai triptaanien, tramadolin, petidiinin tai tryptofaamin kanssa.

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 annetaan annoksella 60 mg kahdesti päivässä yhdessä desipramiinin kerta-annoksen kanssa, mikä on CYP2D6 entsyymien substraatti, kasvoi desipramiinin AUC kolminkertaisesti. Duloksetiinin (40 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurentaa tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) vakaan tilan AUC-arvoa 71 % mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksyyli-metaboliitin farmakokinetiikkaan, eikä duloksetiiniannoksen säätöä suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin 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. Ertäisiä *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

Muiden 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 estäjät: CYP1A2 osallistuu duloksetiinin metaboliaan, joten voimakkaan CYP1A2:n estäjän samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa duloksetiininipitoisuuksia. 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 BOEHRINGER INGELHEIMia ei tule antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP1A2:n estäjien kuten fluvoksamiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Duloksetiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole 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. Kuten muidenkin serotoninerigisten lääkeaineiden kohdalla, vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita jos äiti on käyttänyt duloksetiinia raskauden loppuvaiheessa. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva vaara. Potilasta tulee neuvoa kertomaan lääkärille, jos hän tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta hoidon aikana.

Imettäminen

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kykyyn ajaa autoa tai koneiden käyttöön ei ole tehty. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin 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

Spontaanisti ilmoitetut sekä plasebokontrolloidusta kliinisistä lääketutkimuksista kerätyt haittavaikutukset ovat taulukossa 1 (kaikkiaan 6828 potilasta, 4199 sai duloksetiinia ja 2629 plaseboa). Diabeettista neuropaattista kipua koskevista tutkimuksista yleisimmin ilmoitettuja DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, päänsärky, suun kuivuminen, uneliaisuus ja huimaus.

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 ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Esiintymistiheys ei tiedossa
<i>Tutkimukset</i>					
	painon lasku	painon nousu, kreatiini-kinasiin nousu	suurentunut veren kolesteroli		
<i>Sydän</i>					
	sydämen tykytys	takykardia, supraventrikulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä			

<i>Hermosto</i>					
päänsärky (14,3 %), uneliaisuus (10,7%), huimaus (10,2)	vapina, parestesia	myoklonus, hermostuneisuus, keskittymishäiriö, vetämättömyys, makuaistinhäiriö, dyskinesia, levottomat jalat –oireyhtymä, huono unen laatu	kouristukset ¹		serotoniini-oireyhtymä, extrapyramidaalioireet, akatisia, psykomotorinen levottomuus
<i>Silmä</i>					
	näön hämärtyminen	mydriaasi, näköhäiriöt	glaukooma		
<i>Korva ja sisäkorva</i>					
	Korvan soiminen ¹	kiertohuimaus, korvakipu			
<i>Hengitys-, rintakehä- ja välikarsina</i>					
	haukottelu	kurkun kireys, nenäveren- vuoto,			
<i>Ruoansulatuskanava</i>					
pahoinvointi (24,3 %), suun kuivuminen (12,8 %),	ummetus, ripuli, oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat	gastroenteriitti, röyhtäily, gastriitti	stomatiitti, pahanhajuinen hengitys, veruloste		suolisto- verenvuoto
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>					
		virtsaumpi, dysuria, virtsaamisen aloittamis- vaikeudet, tihehtynyt virtsaamistarve yöllä, runsasvirtsai- suus, virtsasuihkun heikentyminen	poikkeava virtsanhaju		
<i>Iho ja ihonalaiskudokset</i>					
	lisääntynyt hikoilu, ihottuma	yöhikoilu, urtikaria, kontakti- dermatiitti, kylmänhiki, valoyliherk- kyysreaktiot, lisääntynyt mustelma- taipumus			angioneu- roottinen- edeema, Stevens- Johnson- oireyhtymä
<i>Tuki- ja liikuntaelimestö ja sidekudokset</i>					
	tuki- ja lii- kuntaelinkipu, lihaskireys, lihaskouristus	lihasnykäykset	leukalukko		

<i>Umpieritysjärjestelmä</i>					
			kilpirauhasen vajaatoiminta		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>					
	ruokahalun heikentyminen	hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetes- potilailla)	kuivuminen hyponatremia		SIADH
<i>Infektiotaudit ja loistartunnat</i>					
		kurkunpään- tulehdus			
<i>Verisuonisto</i>					
	kuumotus	, kohonnut verenpaine, ääreisosien kylmyys, ortostaattinen hypotensio ² pyörtyminen ²			hypertensio, hyperten- siivinen kriisi,
<i>Yleisluontoiset ja annostuspaikan tila</i>					
	uupumus, vatsakipu	outo olo, palelu, jano, vilunväristykset huonovointisuus, kuuman tuntemukset, kävelyhäiriö			rintakipu
<i>Immuunijärjestelmä</i>					
			yliherkkyys, anafylaksia		
<i>Maksa ja sappi</i>					
		kohonneet maksaentsy- ymit (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi), hepatiitti ³ , akuutti maksan toimintahäiriö			keltaisuus, maksan vajaatoiminta
<i>Sukuelimet ja rinnat</i>					
	erektiohäiriö	ejakulaatio- häiriö, viivästynyt ejakulaatio, seksuaalisten toimintojen häiriintyminen, gynekologinen verenvuoto	vaihdevuosi- oireet		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					
	unettomuus,	unihäiriöt,	mania,		itsemurha-

	kiihtyneisyys, sukupuolisen halukkuuden heikkeminen, ahdistuneisuus, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet	hampaiden narskutus, deorientaatio, apatia	hallusinaatiot, aggressio ja viha ⁴		ajatukset ⁵ itsetuhoisen käyttäytymisen ⁵
--	--	---	--	--	---

¹ Kouristuksia ja korvien soimista on ilmoitettu hoidon myös 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).

Duloksetiinin lopettaminen (erityisesti, kun se on äkillistä) johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), kiihtymys tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentaminen, vapina, päänsärky, ärtyvyys, ripuli, lisääntynyt hikoilu ja kiertohuimaus. 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. kohta 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.

EKG otettiin 528:lta duloksetiinihoitoa saaneelta ja 205:lta plaseboa saaneelta potilaalta, joita hoidettiin diabeettisen neuropatiakivun vuoksi pisimmillään 13 viikkoa kestäneissä kliinisissä lääketutkimuksissa. Duloksetiinihoitoa saaneiden potilaiden QTc-aika ei eronnut plaseboa saaneiden potilaiden QTc-ajasta. Kliinisesti merkitseviä eroja ei liiain havaittu seuraavissa EKG-muuttujissa duloksetiinia saaneiden ja plaseboa saaneiden potilaiden välillä: QT, PR, QRS ja QTcB.

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 masennuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet. ATC-koodi: N06AX21.

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.

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.

Duloksetiinin tehoa diabeettisen neuropatiakivun hoidossa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, 12 viikkoa kestäneessä, plasebokontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa, 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 kriteerit suljettiin pois tutkimuksesta. Ensisijainen päätemuuttaja oli viikkokohtainen kivun vuorokausikeskiarvo; potilaat merkitsivät päivittäin kokemansa kivun 11-pisteiseen Likertin asteikkoon.

Molemmissa tutkimuksissa duloksetiinia 60 mg kerran päivässä ja 60 mg kahdesti päivässä vähensi potilaiden kokemaa kipua merkittävästi verrattuna plaseboon. Joillekin potilaille kivun lieveneminen oli ilmeistä jo ensimmäisen hoitoviikon aikana. Keskimääräisessä paranemisessa ei ollut tilastollisesti merkittävää 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkityksellä kahdeksan viikon aikana annoksella 60 mg kerran vuorokaudessa, hoitovaste säilyi seuraavat kuusi kuukautta.

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.

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

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

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). Oraalisen annon jälkeen duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma on 33–261 l/h (keskiarvo 101 l/h).

Erityisryhmät:

Sukupuoli: Miesten ja naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (näennäinen plasmapuhdistuma on naisilla noin 50 % pienempi). Puhdistuma-asteen pääheikkäisyyksien 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. kohta 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 vakaantilan pitoisuudet äidinmaidossa ovat suunnilleen neljäsosa plasmassa olevasta pitoisuudesta. Duloksetiinin määrä äidinmaidossa on suunnilleen 7 mikrogrammaa/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 varhastiinneyden aikana, havaittiin emolla ruuankulutuksen ja painon vähentyneen, estrussyklin häiriintyneen, elävänä syntyneiden poikasten lukumäärän ja eloonjäämisen vähentyneen ja kasvun heikentyneen, kun systeemisen altistustason arvioitiin olevan enintään maksimaalinen kliininen altistus (AUC). 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, systeemisen altistustasojen ollessa alle suurimman kliinisen altistuksen (AUC).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Hypromelloosi
Hypromelloosiasetaattisukkinaatti
Sakkarooosi
Sokerirakeet
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Trietyylisitraatti

Kapselin kuori:

60 mg: Gelatiini
Natriumlauryylisulfaatti
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Valkoinen elintarvikkeissa käytetty painoväri

Valkoinen elintarvikkeissa käytetty painoväri sisältää:

Titaanidioksidi (E171)
Propyleeniglykoli
Shellakka
Povidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainoliuskat polyvinyylidikloridia(PVC), polyeteeniä (PE) ja polyklooritrifluorieteeniä (PCTFE), suljettu alumiinifoliopäällyksellä.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg on saatavana 28 ja 98 kapselin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle.

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksa.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/471/001 -012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE H

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lilly SA
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Espanja

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

• EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen.

• MUUT EHDOT

Lääketurvatoiminta

Myyntiluvanhaltijan pitää varmistaa, että lääketurvatoiminnan toimintaohje 5.2 päivätty huhtikuussa 2009 ja esitetty myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.1, ovat käytössä, kun lääkevalmiste tuodaan kauppaan ja niin kauan kuin tuote on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja muut lääketurvatoimintaan liittyvät toimenpiteet, jotka on esitetty 24.4.2008 päivityssä riskinhallintasuunnitelmassa (RMP), joka on myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2 ja jonka päivittämisestä on sovittu CHMP:n kanssa.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeiston mukaisesti seuraavan ajoittaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa samaan aikaan.

Lisäksi päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa

- Kun tulee sellaista uutta tietoa, joka voi vaikuttaa tuotteen turvallisuusprofiiliin, -katsaukseen tai riskien minimointitoimintaan
- 60 päivän sisällä, jos saavutetaan tärkeä paalu lääketurvatoiminnassa tai riskien hallinnassa
- EMEAn pyynnöstä

PSUR

Boehringer Ingelheimin ajoittaisen turvallisuuskatsauksen suhteen ristiviitataan Arelaim-lääkevalmisteen PSURiin, ellei toisin mainittu.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntipäälysmErkinnät JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO 30 MG ENTEROKAPSELI, KOVA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 30 mg duloksetiinia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia
Katso pakkausselosteesta lisätietoa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kovaa enterokapselia
28 kovaa enterokapselia
98 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksa.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP. {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO 60 MG ENTEROKAPSELI, KOVA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 60 mg duloksetiinia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia
Katso pakkausselosteesta lisätietoa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kovaa enterokapselia
98 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksa.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP. {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg enterokapseli, kova **DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg enterokapseli, kova** Duloksetiini (hydrokloridina)

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseoste. 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 heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita
3. Miten DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapselien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM suurentaa serotoniini- ja noradrenaliinipitoisuuksia hermostossa.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia käytetään aikuisilla hoitamaan tilaa, jota kutsutaan nimellä diabeettinen neuropatiakipu.

(neuropatiakipua luonnehditaan usein polttavaksi, iskeväksi, pistäväksi, kivistäväksi tai särkeväksi taikka sähkösokkimaiseksi. Kipualueen tunto saattaa olla heikentynyt, tai eri aistimukset kuten kosketus, kuuma, kylmä tai painon tunne voivat aiheuttaa kipua).

Monilla potilailla DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin vaikutus diabeettisen neuropatiakivun hoidossa alkaa viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -KAPSELEITA

ÄLÄ KÄYTÄ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita, jos:

- olet allerginen (yliherkkä) duloksetiinille tai jollekin muulle DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin aineelle
- käytät tai olet viimeisten 14 vuorokauden aikana käyttänyt toista masennuslääkettä, monoamiinioksidaasin estäjää (MAO-estäjä) (ks. myös alempana kohta ”Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö”)
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus
- jos käytät fluvoksamiinia, jota yleensä käytetään masennuksen hoidossa, siprofloksasiinia tai enoksasiinia, jota yleensä käytetään joidenkin infektioiden hoidossa

Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on korkea verenpaine. Lääkärisi arvioi, voitko käyttää DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita.

Ole erityisen varovainen DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin suhteen

Seuraavassa mainitaan syitä, joiden takia DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ei ehkä sovi sinulle. Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos:

- käytät muita lääkkeitä masennuksen hoitoon (katso kohta ”Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö)
- otat mäkikuismaa 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)
- sinulla on vaara elimistön matalaan natriumpitoisuuteen
sinua parhaillaan hoidetaan toisella lääkkeellä, joka voi aiheuttaa maksavaurioita
- käytät toista lääkettä, joka sisältää duloksetiinia
- sinulla on jonkin sokerin yliherkkyys (katso kohta 2 loppuosa)
- olet harkitsemassa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkityksen lopettamista (katso kohta 3).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM saattaa aiheuttaa rauhattomuuden tunnetta ja kykenemättömyyttä istua tai seistä paikallaan. Jos sinulle ilmaantuu tällaisia tuntemuksia, kerro lääkärillesi.

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 nimittäin 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 tappamisesta, ota yhteyttä lääkäriisi tai mene heti sairaalaan.

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

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita ei normaalisti pitäisi käyttää lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille. Sinun tulee myös tietää, että alle 18-vuotiailla 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 BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita alle 18-vuotiaille potilaille katsoessaan sen olevan parhaiten potilaan etujen mukaista. Jos lääkäri on määrännyt DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita alle 18-vuotiaalle 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 BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleiden pitkän ajan turvallisuusvaikutuksiakaan koskien kasvua, kypsymistä sekä tiedollista ja käyttäytymiseen liittyvää kehitystä ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. DULOXETINE BOEHRINGER

INGELHEIMin vaikuttava aine on duloksetiini, jota on myös muihin sairauksiin käytetyissä lääkkeissä:

- masennus, ahdistuneisuus ja virtsan pidätyskyvyn häiriö.

Useampaa kuin yhtä duloksetiinivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti. Tarkista lääkärisi kanssa, ettet jo ennestään käytä duloksetiinia sisältävää lääkettä.

Lääkärisi päättää, voitko käyttää DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia 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, joas käytät jotakin seuraavista:

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO-estäjät): Älä käytä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia jos käytät tai olet edellisten 14 päivän aikana käyttänyt toista masennuslääkettä, monoamiinioksidaasin estäjää (MAO-estäjä). MAO-estäjien käyttö samanaikaisesti monien reseptilääkkeiden, mm. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin kanssa voi aiheuttaa vakavia tai jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Sinun on odotettava vähintään 14 päivää MAO-estäjän käytön lopettamisen jälkeen, ennen kuin voit aloittaa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -hoidon. Sinun on myös odotettava vähintään 5 päivää DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -hoidon lopettamisen jälkeen ennen kuin voit aloittaa MAO-estäjän käytön.

Väsymystä aiheuttavat lääkkeet: Kerro lääkärillesi, jos käytät jotakin väsyttävää lääkettä. Näitä ovat esimerkiksi reseptilääkkeet kuten bentsodiatsepiinit, voimakkaat kipulääkkeet, psyykenlääkkeet, fenobarbitaali ja antihistamiinit.

Serotoniinin pitoisuutta suurentavat lääkkeet: triptaanit, tramadoli, tryptofaani, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (kuten paroksetiini ja fluoksetiini), trisykliset masennuslääkkeet (kuten klomipramiini ja amitriptyliini), petidiini, mäkikuisma ja venlafaksiini. Nämä lääkkeet suurentavat haittavaikutusriskiä. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä samanaikaisesti DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin kanssa ja sinulle kehittyy epätavallisia oireita, ota yhteys lääkäriin.

Oraaliset antikoagulantit eli lääkkeet, jotka ohentavat verta: Nämä lääkkeet saattavat lisätä verenvuotovaaraa.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin käyttö ruoan ja juoman kanssa

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Ole varovainen jos käytät alkoholia DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana. Kerro lääkärillesi, jos:

- tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkityksen aikana. Käytä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita vasta sen jälkeen, kun olet keskustellut lääkärisi kanssa hoidon mahdollisista hyödyistä sekä sikiöön kohdistuvista riskeistä.

imetät. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM saattaa saada sinut tuntemaan uneliaaksi ja aiheuttaa huimausta. Älä aja autoa tai käytä mitään työkaluja tai koneita ennen kuin tiedät, miten DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM vaikuttaa sinuun.

Tärkeää tietoa joistakin DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapselien aineista

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sisältää sakkaroosia. Jos sinulla on todettu jokin sokeri-intoleranssi, ota yhteys lääkäriin ennen kuin käytät tätä lääkettä.

3. MITEN DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -KAPSELEITA KÄYTETÄÄN

Ota DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäritäsi tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen annos DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia on 1 kapseli (60 mg duloksetiinia) kerran vuorokaudessa, mutta lääkärisi määrää sinulle sopivan annoksen.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM otetaan suun kautta. Kapseli nielaistaan kokonaisena veden kanssa.

Lääkkeenoton muistamisen helpottamiseksi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kannattaa ottaa aina samaan aikaan joka päivä.

Keskustele lääkärisi kanssa siitä, kuinka kauan sinun tulee jatkaa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -hoitoa. Älä lopeta DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos otat enemmän DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia kuin sinun pitäisi

Soita lääkärillesi tai apteekkiin välittömästi, jos otat enemmän DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia kuin lääkärisi on määrännyt.

Jos unohdat ottaa DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMia

Jos unohdat ottaa lääkannoksen, 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 annoksen. Älä ylitä sinulle määrättyä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -vuorokausiannosta.

Jos lopetat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIMin käytön

ÄLÄ LOPETA kapselien ottamista ilman lääkärin määräystä, vaikka tuntisit olosi paremmaksi. Jos lääkärisi katsoo, ettei tarvitse enää DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -hoitoa, hän kehottaa sinua vähentämään annosta vähintään 2 viikon aikana ennen hoidon lopettamista kokonaan. Joillekin potilaille, jotka ovat lopettaneet DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -hoidon äkillisesti, on kehittynyt oireita kuten:

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

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

Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä kysy lääkäritäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -lääkekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, ja ne häviävät usein muutamassa viikossa.

Erittäin yleisiä (näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä hoidetusta potilaasta) haittavaikutuksia ovat

- pahoinvointi, päänsärky, heitehuimaus, suun kuivuminen ja uneliaisuus.

Yleisiä haittavaikutuksia (näitä voi esiintyä 1-10:llä sadasta hoidetusta potilaasta) ovat

- väsymys, univaikeudet, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys tai poikkeavat unet
- vapina tai tunnottomuus, sisältäen ihon tunnottomuuden tai pistelyn

- ripuli, ummetus, kuvotus (oksentelu), närästys, ilmavaivat, vatsakipu
- tinnitus (korvien soiminen)
- näön hämärtyminen
- sydämen jyskytys, kasvojen kuumotus, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu
- erektiohäiriö, seksuaalisen halukkuuden väheneminen
- (kutiseva) ihottuma
- lihaskipu, lihaskireys tai lihaskouristus
- lisääntynyt haukottelu
- ruokahaluttomuus, painon lasku.

Melko harvinaisia hättavaikutuksia (näitä voi esiintyä 1-10:llä tuhannesta hoidetusta potilaasta) ovat

- kurkun tulehdus
- epätietoisuuden tunne (esim. ajasta tai paikasta), uneliaisuus, motivaation puute
- makuaistin muutokset, keskittymishäiriö, jäykkyys, kouristukset ja tahattomat lihasliikkeet, lihasnykäykset, poikkeava kävely
- huono unen laatu
- levottomat jalat -oireyhtymä
- röyhtäily, ruuansulatushäiriöt, suolistotulehdus
- kiertohuimaus ja korvakipu
- maksatulehdus, joka voi aiheuttaa vatsakipua
- suurentuneet pupillit (silman mustuaiset) tai näköhäiriöt
- sydämen tykytys tai epäsäännöllinen syke
- seksuaalisuuteen liittyvät ongelmat, mukaan lukien ejakulaatio- ja orgasmimuutokset
- kuukautishäiriöt mukaan lukien runsaat tai pitkittyneet kuukautiset
- allergiset reaktiot, lisääntynyt mustelmataipumus, vesirakkulat, herkkyys auringonvalolle
- verenpaineen kohoaminen, kylmät sormet ja/tai varpaat, huimauksen tunne (erityisesti nopeasti makuulta ylösnoustaessa), kylmänhiki, lihasvärinä tai pyörtäminen
- suurentunut verensokeripitoisuus
- normaalia suurempi virtsaamisen tarve, virtsaamisen tarvetta yöllä sekä vaikeutta tai kyvyttömyyttä virtsanheittoon tai virtsasuihkun heikentyminen
- hampaiden narskuttelu, kylmän/kuuman tunne, jano, kurkun kireys, nenäverenvuoto
- painonnousu.

Harvinaiset hättavaikutukset (näitä voi esiintyä 1-10:llä kymmentätuhatta hoidettua potilasta kohden) ovat

- kilpirauhasen toiminnan heikkeneminen
- kuivuminen
- mania (yliaktiivisuus, rauhattomat ajatukset ja vähentynyt unentarve)
- pahanhajuinen hengitys
- suurentunut silmänpaine (glaukooma)
- vaihdevuosisoireet
- leukalukkoon johtava leukalihaksen supistus
- verenkolesterolin suurentuminen, veren natriumpitoisuuden pienentyminen (oireina pahoinvointia, huonovointisuutta, lihasheikkoutta tai sekavuutta)
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia, heitehuimausta tai nokkosihottumaa
- kouristukset tai jäykkyys.

Muut mahdolliset hättavaikutukset

- hallusinaatiot, itsetuhoajatukset, itsetuhoinen käyttäytyminen, aggression ja vihan tunteminen
- rauhattomuuden tunne ja kykenemättömyys istua tai seistä paikallaan
- ”serotoniinioireyhtymä” (harvinainen reaktio, joka voi aiheuttaa suurta onnen tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, juopumuksen tunnetta, kuumetta, hikoilua tai lihasjäykkyyttä)

- kirkas veri ulosteissa, verioksenaukset tai tervamaiset mustat ulosteet
- poikkeava virtsan haju
- antidiureettisen hormonin epäadekvaattiin erittymiseen liittyvä oireyhtymä (SIADH).
- rintakipu
- ihon keltaisuus (ikterus), maksan vajaatoiminta, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, äkillinen ihon tai limakalvon turpoaminen (angioedeema).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, kerro niistä lääkärillesi.

5. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -KAPSELIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseleita pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Säilytä alle 30 °C.

6. MUUTA TIETOA

Mitä DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sisältää

Vaikuttava aine on duloksetiini. Yksi kapseli sisältää 30 mg tai 60 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: hypromelloosi, hypromelloosiasetaattisukkinaatti, sakkaroosi, sokerikiteet, talkki, titaanidioksidi (E171), trietyylisitraatti.

(Lisätietoa sokeri-intoleransseista, katso kohta 2).

Kapselin kuori: gelatiini, natriumlauryylisulfaatti, titaanidioksidi (E171), indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172) (vain 60 mg) ja vihreä elintarvikkeissa käytetty painoväri (30 mg) tai valkoinen elintarvikkeissa käytetty painoväri (60 mg).

Vihreä elintarvikkeissa käytetty painoväri: synteettinen musta rautaoksidi (E172), synteettinen keltainen rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli, shellakka.

Valkoinen elintarvikkeissa käytetty painoväri: titaanidioksidi (E171), propyleeniglykoli, shellakka, povidoni.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM on kova enterokapseli

Yksi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM -kapseli sisältää

duloksetiinihydrokloridipellettejä, jotka on päällystetty niiden suojaamiseksi mahahapolta.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM on saatavana kahtena eri vahvuutena: 30 mg ja 60 mg.

30 mg:n kapseleissa on läpinäkymätön, valkoinen runko-osa, jossa merkintä '30 mg' ja läpinäkymätön sininen kansiosa, jossa merkintä '9543'.

60 mg:n kapseleissa on läpinäkymätön, vihreä runko-osa, jossa merkintä '60 mg' ja läpinäkymätön sininen kansiosa, jossa merkintä '9542'.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg on saatavana 7, 28 ja 98 kapselin pakkauksissa.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg on saatavana 28 ja 98 kapselin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksa.

Valmistaja: Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanja.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel. + 48 22 4403300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 535 51

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 310 2800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Tämä seloste hyväksyttiin viimeksi

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkkeestä on saatavilla Euroopan Lääkeviraston (EMA) web sivuilta:
<http://www.emea.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa