

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dulsevia 30 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
Dulsevia 60 mg gastroresistentsed kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 30 mg duloksetiini (duloksetiinvesinikkloriidina).  
Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 60 mg duloksetiini (duloksetiinvesinikkloriidina).

INN. *Duloxetine*

Teadaolevat toimet omav abiaine: sahharoos.

Üks 30 mg gastroresistentne kõvakapsel sisaldab kuni 43 mg sahharoosi.  
Üks 60 mg gastroresistentne kõvakapsel sisaldab kuni 87 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

30 mg: Valged kuni peaaegu valged graanulid želatiinist kõvakapslis, suurus 3 (keskmine pikkus: 15,9 mm). Kapsli keha on valge ja kaas tumesinine. Kapsli peale on trükitud musta värviga „30“.  
60 mg: Valged kuni peaaegu valged graanulid želatiinist kõvakapslis, suurus 1 (keskmine pikkus: 19,4 mm). Kapsli keha on kollakas-roheline ja kaas tumesinine. Kapsli peale on trükitud musta värviga „60“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Depressioon.  
Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu.  
Generaliseerunud ärevushäire.

Duloksetiin on näidustatud täiskasvanutele.  
Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 5.1.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Depressioon*

Algannus ja soovitatav säilitusannus on 60 mg üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Kliinilistes uuringutes on ohutuse seisukohalt hinnatud annuseid, mis on suuremad kui 60 mg üks kord ööpäevas ning maksimaalsed uuritud annused olid 120 mg ööpäevas. Siiski pole saadud mingeid kliinilisi tõendeid selle kohta, et esialgsele soovitatavale annusele mitteallunud patsientidele võiks toimida annuse suurendamine.

Tavaliselt tekib ravivastus 2...4 ravinädala järel.

Pärast antidepressiivse toime saavutamist soovitatakse retsidiivi profülaktikaks jätkata ravi mitme kuu jooksul. Duloksetiinile allunud patsientidel, kellel on anamneesis korduvaid depressiooni episoodide, võib kaaluda edasist pikaajalist ravi annusega 60...120 mg ööpäevas.

#### *Generaliseerunud ärevushäire*

Soovitav algannus generaliseerunud ärevushäirega patsientidele on 30 mg üks kord ööpäevas olenemata söögiaegadest. Ebapiisava ravivastusega patsientidel tuleb annust suurendada kuni 60 mg-ni ööpäevas, mis on tavapärane säilitusannus enamikele patsientidele.

Kaasuva depressiooniga patsientidel tuleb kasutada algannusena ja säilitusannusena 60 mg üks kord ööpäevas (vt eespool toodud annustamise soovitusi).

Kliinilistes uuringutes on annused kuni 120 mg ööpäevas osutunud efektiivseteks ning neid on hinnatud ohutuse seisukohalt. Patsientidel, kellel esineb ebapiisav ravivastus annusele 60 mg, tuleb kaaluda annuse suurendamist kuni 90 mg või 120 mg-ni. Annuse suurendamine peab põhinema kliinilisel ravivastusel ja taluvusel.

Pärast ravivastuse saavutamist soovitatakse retsidiivi vältimiseks ravi jätkata mitme kuu jooksul.

#### *Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu*

Algannus ja soovitav säilitusannus on 60 mg üks kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Kliinilistes uuringutes on ohutuse seisukohalt hinnatud annuseid, mis on suuremad kui 60 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalsed uuritud annused olid 120 mg ööpäevas, mida manustati kaheks võrdseks annuseks jagatuna. Duloksetiini kontsentratsioon plasmas näitab suurt individuaalset varieeruvust (vt lõik 5.2). Seega võib 60 mg suurusele annusele mitteallunud patsientidele toimida annuse suurendamine.

Ravivastust tuleb hinnata 2 kuu järel. Kui esialgne ravivastus on ebapiisav, on pärast seda ravitoime lisandumine ebatõenäoline.

Ravist saadavat kasu peab regulaarselt hindama (vähemalt iga kolme kuu tagant) (vt lõik 5.1).

#### *Eriühmad*

##### *Eakad*

Ainult vanuse põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski, nagu kõigi ravimite kasutamisel, peab eakate ravimine toimuma ettevaatusega, eriti 120 mg Dulsevia puhul ööpäevas depressiooni või generaliseerunud ärevushäire ravis, mille kohta on kliinilised andmed piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Dulsevia't ei tohi kasutada patsiendid, kes põevad maksakahjustust põhjustavat maksahaigust (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 30...80 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens <30 ml/min) ei tohi Dulsevia't kasutada (vt lõik 4.3).

##### *Lapsed*

Duloksetiini ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel depressiooni raviks, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Duloksetiini efektiivsust ja ohutust generaliseerunud ärevushäire ravis 7...17-aastastel lastel ei ole uuritud. Praegu saadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Duloksetiini efektiivsust ja ohutust diabeetilise perifeerse neuropaatilise valu ravis ei ole uuritud.

Andmed puuduvad.

#### *Ravi lõpetamine*

Tuleb vältida järsku ärajätmist. Dulsevia-ravi lõpetamisel tuleb annust järk-järgult vähendada ühe- kuni kahe nädalase perioodi jooksul, et vähendada ärajätunähtude riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise ajal või peale ravi lõppu ilmnevad talumatuse sümptomid, siis võib jätkata eelnevalt määratud annuse võtmist. Hiljem võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid veelgi aeglasemalt.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Dulsevia samaaegne kasutamine mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-d) on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Maksakahjustust põhjustav maksahaigus (vt lõik 5.2).

Dulsevia't ei tohi kasutada kombinatsioonis fluvoksamiini, tsiprofloksatsiini ega enoksatsiiniga (st tugevate CYP1A2 inhibiitoritega), sest see kombinatsioon põhjustab duloksetiini kõrgemat kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.5).

Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.4).

Dulsevia-ravi alustamine on vastunäidustatud ravile allumatu hüpertensiooniga patsientidele, mis võib esile kutsuda potentsiaalse ohu hüpertensiivse kriisi tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Mania ja krambihood*

Dulsevia't tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis mania või bipolaarse meeoluhäire diagnoos ja/või krambihood.

#### *Müdüriaas*

Seoses duloksetiiniga on täheldatud müdüriaasi, mistõttu tuleb olla ettevaatlik Dulsevia ordineerimisel kõrgenenud silmasisese rõhu või ägeda suletudnurga glaukoomi ohuga patsientidele.

#### *Vererõhk ja südame löögisagedus*

Mõnede patsientide puhul on vererõhu tõusu ja kliiniliselt olulist hüpertensiooni seostatud duloksetiiniga. Selle põhjuseks võib olla duloksetiini noradrenergiline efekt. Duloksetiini puhul on teatatud hüpertensiivse kriisi juhtudest, eriti nendel patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud hüpertensioon. Seetõttu soovitatakse patsientidel, kellel on diagnoositud arteriaalne hüpertensioon ja/või mõni muu kardiovaskulaarne haigus, regulaarselt jälgida vererõhku, eriti esimese ravikuu jooksul. Duloksetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kelle seisund võib halveneda südame löögisageduse kiirenemise või vererõhu tõusu korral. Ettevaatlik peab olema ka juhul, kui duloksetiini kasutatakse koos ravimitega, mis võivad mõjutada selle metabolismi (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel esineb püsiv vererõhu tõus duloksetiini kasutamise ajal, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi järk-järgulist lõpetamist (vt lõik 4.8). Kontrollimatut hüpertensiooniga patsientidel ei tohi ravi duloksetiiniga alustada (vt lõik 4.3).

#### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega hemodialüüsravi saavatel patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) on duloksetiini plasmakontsentratsioon tõusnud. Raske neerukahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientide kohta vt informatsiooni lõigust 4.2.

#### *Serotoniinisündroom*

Sarnaselt teiste serotoninergiliste ainetega võib ka ravi ajal duloksetiiniga tekkida potentsiaalselt eluohtlik seisund, serotoniinisündroom, eriti kaasuva ravi korral teiste serotoninergiliste ainetega (sh SSRI-d, SNRI-d, tritsüklilised antidepressandid või triptaanid), serotoniini metabolismi mõjutavate ainetega, nt MAOI-d, antipsühhootikumide või teiste dopamiiniantagonistidega või buprenorfiiniga, mis võivad mõjutada serotoninergilist mediaatorsüsteemi (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kui samaaegne ravi duloksetiini ja teiste serotoninergiliste ainetega, mis võivad mõjutada serotoniini ja/või dopaminergilisi neurotransmitterite süsteeme, on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eriti ravi algul ja annuse suurendamisel.

Serotoniinisündroomi iseloomustav sümptomaatika võib väljenduda vaimse seisundi muutustes (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma), autonoomses ebastabiilsuses (nt tahhükardia, labiilne vererõhk, hüpertermia), neuromuskulaarsetes kõrvalekalletes (nt hüperrefleksia, koordineerimishäired) ja/või seedetraktinähtudes (nt iiveldus, oksendamine, diarröa).

#### *Naistepuna ürt*

Dulsevia ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide samaaegsel kasutamisel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini.

#### *Suitsiid*

*Depressioon* ja generaliseerunud ärevushäire: Depressiooniga kaasub suitsidaalsete mõtete tekke, enesekahjustamise ja suitsiidi (suitsidaalse käitumise) suurenenud risk. See risk on olemas kuni märkimisväärse remissioonini. Kuna ravi esimeste nädalate jooksul ei pruugi kohe paranemist ilmuda, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuni tekivad paranemise ilmingud. Varases paranemise staadiumis antidepressantidega võib suitsiidi risk suureneeda.

Ka teiste psühhiaatriliste seisundite puhul, mille raviks Dulsevia't kasutatakse, võib kaasneda suitsidaalsete episoodide riski suurenemine. Lisaks võivad need seisundid kaasneda raske depressiooniga. Seega tuleb muude psühhiaatriliste seisunditega patsientide ravi puhul järgida samasuguseid ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsiente ravides.

Patsiendid, kellel esineb anamneesis suitsidaalseid olukordi või kes avaldavad enne ravi algust märkimisväärselt suitsiidimõtteid, on teatavasti enim ohustatud suitsiidimõttest või suitsidaalsest käitumisest, mistõttu neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete korral läbi viidud antidepressantide platseebokontrolliga kliiniliste uuringute meta-analüüs tõestas, et alla 25-aastastel patsientidel esines antidepressantide puhul suurem suitsidaalse käitumise risk kui platseebo patsientidel.

Üksikjuhtudel on duloksetiini ravi ajal ja vahetult pärast ravi lõppu täheldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist (vt lõik 4.8).

Patsientide ja eriti riskipatsientide raviga peab kaasnema tähelepanelik jälgimine, eriti ravi alguses ning annuse muutmiste järel. Patsiendid (ning patsiendi lähedased) peavad olema teadlikud sellest, et on vajalik jälgida igasugust kliinilist halvenemist, suitsidaalse käitumise või mõtete tekkimist ja ebaharilikke muutusi käitumises ning vajadusel otsima viivitamatult meditsiinilist abi.

*Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu:* Nagu ka teiste samalaadse farmakoloogilise toimega ravimite (antidepressandid) puhul, on üksikjuhtudel duloksetiiniga ravi ajal või vahetult pärast ravi lõppu täheldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist. Depressiooni korral esineva suitsidaalsuse riskifaktorite kohta vt eespoolt. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid koheselt arsti oma murettekitavatest mõtetest või tunnetest.

### *Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel*

Dulvevia't ei tohi raviks kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud laste ja noorukite seas rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatsed ja suitsidaalsed mõtted) ja vaenulikkust (domineerivalt agressiivsus, vastandav käitumine ja viha) kui platseeborühmas. Kui kliinilise vajaduse järgi tehakse siiski otsus ravida, peab patsienti suitsidaalsete sümptomite suhtes hoolikalt jälgima (vt lõik 5.1). Lisaks ei ole veel esitatud pikaajalisi ohutusandmeid selle kohta, mis puudutavad laste ja noorukite kasvamist, sugulist küpsemist ning kognitiivset ja käitumuslikku arengut (vt lõik 4.8).

### *Veritsus*

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-d) ja serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNRI-d), sh duloksetiin, on esinenud haiguslikke veritsusi, nt ekhümoose, purpuri ja gastrointestinaalset veritsust. Duloksetiin võib suurendada sünnitusjärgse verejooksu riski (vt lõik 4.6). Antikoagulantide ja/või trombotsüütide funktsiooni mõjustavaid ravimeid (nt MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhapet (ASA)) kasutavate ja veritsustele kalduvate patsientide puhul soovitatakse olla eriti tähelepanelik.

### *Hüponatreemia*

Duloksetiini manustamisel on teatatud hüponatreemia tekkimisest, sh juhud, kus seerumi naatriumisaldus on langenud alla 110 mmol/l. Hüponatreemia võib olla põhjustatud antidiureetilise hormooni liignõrirstuse sündroomist (SIADH). Enamik juhtumitest on esinenud eakatel patsientidel, eriti kui hiljutises anamneesis on olnud või kaasuvad predisponeerivad faktorid vedelike tasakaaluhäireteks. Eriti ettevaatlik peab olema suurenenud hüponatreemia riskiga patsientide puhul, nagu näiteks eakate, tsirroosiga või dehüdreeritud patsientide või diureetikumidega ravitavate patsientide puhul.

### *Ravi lõpetamine*

Sageli võib pärast ravi lõpetamist esineda ärajätunähtusid, eriti ravi järsul lõpetamisel (vt lõik 4.8). Ravi järsul lõpetamisel täheldati kliinilistes uuringutes kõrvaltoimeid ligikaudu 45 % duloksetiiniga ravitud ja 23 % platseebot saanud patsientidest. SSRI-dega ja SNRI-dega ilmnenud ärajätunähtude esinemise risk võib olla põhjustatud mitmetest faktoritest, sealhulgas ravi kestusest ja annuse suurusest ning annuse vähendamise tempost. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on toodud lõigus 4.8. Üldiselt on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need kujuneda raskeks. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt ravi lõpetamise paaril esimesel päeval, kuid väga harva on teatatud sellistest sümptomitest, kui patsient on tahtmatult annuse vahele jätnud. Üldiselt on need sümptomid ise mööduvad ning tavaliselt taanduvad kahe nädala jooksul, kuigi mõnedel inimestel võivad kesta kauem (2...3 kuud või rohkem). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel duloksetiini annust järk-järgult vähendada mitte vähem kui kahe nädala jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

### *Eakad*

Duloksetiini 120 mg ööpäevas kasutamise kohta depressiooni ja generaliseerunud ärevushäirega eakatel patsientidel on kliinilised andmed piiratud. Seetõttu peab eakate ravimine maksimaalse annusega toimuma ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### *Akatiisia/psühhomotoorne rahutus*

Duloksetiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või piinav rahutuse tunne ning pidev liikumisvajadus, millega sageli kaasneb võimetus istuda või paigal seista. Seda võib kõige tõenäolisemalt esineda paari esimese ravinädala jooksul. Patsientidele, kellel esineb selliseid sümptomeid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

### *Ravimid, mis sisaldavad duloksetiini*

Duloksetiini turustatakse erinevate nimetuste ja näidustustega (nii diabeetilise neuropaatilise valu, depressiooni, generaliseerunud ärevushäire raviks ja stress-kusepidamatuse puhul). Nende ravimite samaaegset kasutamist tuleb vältida.

#### *Hepatiit/suurenenud maksaensüümide aktiivsus*

Ravi ajal duloksetiiniga on täheldatud maksakahjustuste juhte, sealhulgas tõsist maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (> 10 korda üle normi), hepatiiti ja ikterust (vt lõik 4.8). Enamik neist ilmnis esimeste ravikuude jooksul. Maksakahjustuse vorm oli domineerivalt hepatotsellulaarne. Duloksetiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, keda ravitakse teiste ravimitega seoses maksakahjustusega.

#### *Seksuaalfunktsiooni häired*

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI)/serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI) võivad põhjustada seksuaalfunktsiooni häirete sümptomeid (vt lõik 4.8). Teatud on pikaajalise seksuaalfunktsiooni häire juhtudest, mille korral sümptomid on vaatamata SSRI/SNRI kasutamise lõpetamisele püsinud.

#### *Sahharoos*

Dulsevia sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoosi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI-d):* Duloksetiini ei tohi kasutada kombinatsioonis mitteselektiivsete pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-d) ning vähemalt 14 päeva pärast MAOI ravi lõppu, kuna esineb serotoniinisündroomi oht. Vastavalt duloksetiini poolväärtusajale ei tohi MAOI ravi alustada varem kui vähemalt 5 päeva pärast Dulsevia-ravi lõppu (vt lõik 4.3).

Dulsevia't ei soovitata kasutada koos selektiivsete pöörduva toimega MAOI-dega, nt moklobemiidiga (vt lõik 4.4). Antibiootikum linesoliid on pöörduva toimega mitteselektiivne MAOI ning seda ei tohi kasutada patsientidel, keda ravitakse Dulsevia'ga (vt lõik 4.4).

*CYP1A2 inhibiitorid:* kuna CYP1A2 osaleb duloksetiini metabolismis, siis duloksetiini kasutamine kombinatsioonis tugevate CYP1A2 inhibiitoritega põhjustab tõenäoliselt duloksetiini plasmakontsentratsiooni tõusu. Tugev CYP1A2 inhibiitor fluvoksamiin (100 mg üks kord ööpäevas) vähendas duloksetiini kliirensit plasmas ligikaudu 77 % võrra ja suurendas AUC<sub>0-t</sub> 6-kordselt. Seetõttu ei tohi Dulsevia't manustada koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega, nagu fluvoksamiin (vt lõik 4.3).

*KNS ravimid:* Peale selles lõigus kirjeldatud juhtude ei ole duloksetiini ja teiste KNS-le toimivate ravimite koosmanustamisest tulenevaid ohte süstemaatiliselt hinnatud. Seega soovitatakse olla eriti tähelepanelik Dulsevia manustamisel kombinatsioonis teiste tsentraalselt toimivate ravimite või ainete, sh alkoholiga, ning sedatiivsete preparaatidega (nt bensodiasepiinid, morfinomimeetikumid, antipsühhootikumid, fenobarbitaal, sedatiivse toimega antihistamiinikumid).

*Serotoninergilised ained:* Harvadel juhtudel on samaaegselt SSRI-sid/SNRI-sid ja serotoninergilisi aineid kasutavatel patsientidel täheldatud serotoniinisündroomi. Dulsevia manustamisel koos serotoninergiliste ainete, nt SSRI-dega, SNRI-dega, tritsükliliste antidepressantide, nt klomipramiini või amitriptülliiniga, MAOI-dega, nt moklobemiid või linesoliid, naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*), triptaanidega, buprenorfiiniga, tramadooli, petidiini ja trüptofaaniga soovitatakse olla eriti tähelepanelik (vt lõik 4.4).

#### *Duloksetiini mõju teistele ravimitele*

*CYP1A2 abil metaboliseeruvad ravimid:* Duloksetiini samaaegne manustamine (60 mg kaks korda ööpäevas) ei mõjutanud oluliselt CYP1A2 substraadi teofüllüüni farmakokineetikat.

*CYP2D6 abil metaboliseeruvad ravimid:* Duloksetiin on mõõdukas CYP2D6 inhibiitor. Kui duloksetiini manustati kaks korda ööpäevas 60 mg koos CYP2D6 substraadi desipramiini ühekordse annusega, siis desipramiini kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenes kolmekordselt. Duloksetiini manustamine (40 mg kaks korda ööpäevas) samaaegselt tolterodiiniga (2 mg kaks korda

ööpäevas) suurendab tolterodiini tasakaalukontsentratsiooni AUC-d 71 % võrra, kuid ei mõjuta tema aktiivse 5-hüdroksüül-metaboliidi farmakokineetikat, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Kõrgendatud tähelepanu on eriti vajalik siis, kui Dulsevia't kasutatakse samaaegselt kitsa terapeutilise indeksiga (nagu flekainiid, propafenoon ja metoprolool) ja peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimitega (risperidoon, tritsüklilised antidepressandid [TTA'd] nagu nortriptüliin, amitriptüliin ja imipramiin).

*Suukaudsed kontratseptiivid ja teised steroidid:* *In vitro* uuringud on näidanud, et duloksetiin ei indutseeri CYP3A katalüütilist aktiivsust. Spetsiifilisi *in vivo* ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

*Antikoagulandid ja antitrombootilised ained:* Farmakodünaamilisele koostoimele põhineva võimaliku verejooksuohu tõttu tuleb olla ettevaatlik duloksetiini kombineerimisel suukaudsete antikoagulantide või antitrombootiliste ainetega. Peale selle on duloksetiini koosmanustamisel varfariiniga ravitud patsientidel teatatud INR tõusudest. Siiski ei tekitanud duloksetiini ja varfariini koosmanustamine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (ühe osana farmakoloogilisest uuringust, mis viidi läbi tervete vabatahtlikega), algväärtusega võrreldes INR kliiniliselt olulist muutust, ega ka muutusi R- või S-varfariini farmakokineetikas.

*Teiste ravimite mõju duloksetiinile*

*Antatsiidid ja H2 antagonistid:* Pärast duloksetiini 40 mg suukaudse annuse manustamist koos alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiidide või famotidiiniga ei ole täheldatud olulist duloksetiini imendumise kiiruse või ulatuse muutust.

*CYP1A2 indutseerijad:* Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid on näidanud, et suitsetajatel on peaaegu 50 % võrra madalam duloksetiini plasmakontsentratsioon kui mittesuitsetajatel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilsus

Duloksetiin ei mõjutanud loomkatsetes isasloomade fertiilsust ning toimeid emasloomadele täheldati ainult emasloomale toksiliste annuste puhul.

### Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele duloksetiini süsteemsele ekspositsiooni (AUC) puhul, mis jäävad allapoole maksimaalsest kliinilisest ekspositsioonist (vt lõik 5.3).

Kaks suurt vaatlusuringut ei näita suurte kaasasündinud väärarengute riski üldist suurenemist (üks uuring viidi läbi Ameerika Ühendriikides ja see hõlmas 2500 esimese trimestri jooksul duloksetiini saanud naist ning teine uuring viidi läbi Euroopa Liidus ja see hõlmas 1500 esimese trimestri jooksul duloksetiini saanud naist). Spetsiifiliste väärarengute (nt südame väärarengute) analüüsi tulemused on ebakindlad.

Euroopa Liidus läbi viidud uuringus oli duloksetiini kasutamine raseduse hilisemas järgus (mis tahes ajal alates 20. rasedusnädalast kuni sünnituseni) seotud enneaegse sünnituse riski suurenemisega (vähem kui 2 korda, vastavalt ligikaudu 6 enneaegse sünnituse lisandumine 100 naiste kohta, kes said raseduse hilisemas järgus ravi duloksetiiniga). Enamik juhtudest ilmnes 35. ja 36. rasedusnädalal. Seda seost ei täheldatud Ameerika Ühendriikides läbi viidud uuringus.

Ameerika Ühendriikides saadud vaatlusandmed on näidanud sünnitusjärgse verejooksu riski suurenemist (vähem kui 2 korda) pärast duloksetiini kasutamist sünnitusele eelnenud kuu jooksul.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI'ide kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilisstaadiumis, võib suurendada vastsündinu püsiva pulmonaarse hüpertensiooni (PPHN) tekkeriski. Kuigi ühtki kliinilist uuringut SNRI ravi seosest PPHN-ile ei ole läbi viidud, ei saa duloksetiini puhul seda riski välistada, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine).

Nii nagu teiste serotonergiliste ravimite puhul, võib ka duloksetiin põhjustada vastsündinul ärajätunähte, kui ema on ravimit kasutanud vähe aega enne sünnitust. Duloksetiiniga täheldatud ärajätunähtude hulka võivad kuuluda hüpotoonia, treemor, närvilisus, toitumiskasvatus, respiratoorne distress ja krampid. Enamik juhtudest on ilmnunud sündimisel või mõne päeva jooksul pärast sündi.

Duloksetiini kasutamise ajal tuleb vältida rasestumist, kuna loodetakse kasu emale ületab võimaliku ohu lootele. Naistele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti, kui nad on rasestunud või kavatsevad rasestuda ravi ajal.

#### Imetamine

Uuringu põhjal, kus osales 6 lakteerivat patsienti, kes oma lapsi ei imetanud, leiti, et duloksetiin eritub väga väheses koguses rinnapiima. Arvatav päevane imiku annus mg/kg kohta on 0,14 % ema annusest (vt lõik 5.2). Kuna duloksetiini ohutus imikutele ei ole teada, siis ei soovitata Duloksetiini imetamise ajal kasutada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Duloksetiini kasutamisega võivad kaasneda sedatsioon ja peeringlus. Patsiente tuleb hoiatada, et kui nad tunnevad sedatsiooni või peeringlust, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlike tegevusi, nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### *a. Ohutusprofiili kokkuvõte*

Duloksetiini ravitud patsientidel olid kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimeteks iiveldus, peavalu, suukuivus, unisus ja peeringlus. Siiski enamus sagedastest kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad, algasid tavapäraselt ravi algfaasis ning ravi jätkumisel enamasti vaibusid.

##### *b. Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte*

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati spontaanestest raporteerimistest ja platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest.

##### *Tabel 1: Kõrvaltoimed*

Esinemise sagedus: Väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>				
		Larüngiit		
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				
			Anafülaktiline reaktsioon Ülitundlikkushäire	
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>				
			Hüpotüreoidism	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>				
	Vähenenud	Hüperglükeemia	Veetustumine	



	söögiisu	(peamiselt täheldatud diabeetikutel)	Hüponatreemia SIADH <sup>6</sup>	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>				
	Unetus Agiteeritus Libiido langus Ärevus Orgasmi häired Ebatavalised unenäod	Suitsidaalsed mõtted <sup>5,7</sup> Unehäired Bruksism Orienteerumishäired Apaatia	Suitsidaalne käitumine <sup>5,7</sup> Mania Hallutsinatsioonid Agressiivsus ja viha	
<i>Närvisüsteemi häired</i>				
Peavalu Unisus	Pearinglus Letargia Treemor Paresteesia	Müokloonus Akatiisia <sup>7</sup> Närvilisus Tähelepanuhäired Düsgeusia Düskineesia Rahutute jalgade sündroom Une halb kvaliteet	Serotoniini sündroom <sup>6</sup> Krambid <sup>1</sup> Psühhomotoorne rahutus <sup>6</sup> Ekstrapüramidaal sümptomid <sup>6</sup>	
<i>Silma kahjustused</i>				
	Hägune nägemine	Müdüriaas Nägemiskahjustus	Glaukoom	
<i>Kõrva ja labüürindi kahjustused</i>				
	Tinnitus <sup>1</sup>	Peapööritus Kõrvavalu		
<i>Südame häired</i>				
	Südame pekslemine	Tahhükardia Supraventikulaarne arütmia, peamiselt kodade fibrillatsioon		
<i>Vaskulaarsed häired</i>				
	Vererõhu tõus <sup>3</sup> Nahaõhetus	Minestus <sup>2</sup> Hüpertensioon <sup>3,7</sup> Ortostaatiline hüpotensioon <sup>2</sup> Perifeerne külmatunne	Hüpertensiivne kriis <sup>3,6</sup>	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>				
	Haigutamine	Pitsitus kurgus Epistaksis	Interstitsiaalne kopsuhaigus <sup>10</sup> Eosinofiilne pneumoonia <sup>6</sup>	
<i>Seedetrakti häired</i>				

Iiveldus Suukuivus	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Kõhuvalu Oksendamine Düspepsia Kõhupuhitus	Gastrointestinaalne verejooks <sup>7</sup> Gastroenteriit Eruktatsioon Gastriit Düsfaagia	Stomatiit Hematokeesia Halb hingeõhk Mikroskoopiline koliit <sup>9</sup>	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				
		Hepatiit <sup>3</sup> Maksaensüümide aktiivsuse tõus (ALAT, ASAT, alkaalne fosfataas) Äge maksakahjustus	Maksapuudulikkus <sup>6</sup> Kollatõbi <sup>6</sup>	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>				
	Suurenenud higistamine Lööve	Öine higistamine Urtikaaria Kontaktdermatiit Külm higi Valgustundlikkus reaktsioonid Suurenenud kalduvus verevalumite tekkele	Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>6</sup> Angio-neurootiline ödeem <sup>6</sup>	Kutaanne vaskuliit
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>				
	Lihaskramplid Lihaste kramp	Lihaskramplid Lihaskramplid	Müümislihaste spasm	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				
	Düsuuria Sage urineerimine	Kusepeetus Pakitsustunne urineerimisel Nüktuuria Polüuuria Uriinijoa nõrkus	Ebanormaalne uriini lõhn	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				
	Erektiivse häire Ejakulatsiooni häired Hilinenud ejakulatsioon	Günekoloogiline verejooks Menstruatsiooni häired Seksuaalsed häired Munandite valu	Menopausaalsed sümptomid Galaktorröa Hüperprolaktineemia Sünnitusjärgne verejooks <sup>6</sup>	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>				
	Kõhukinnisus <sup>8</sup> Väsimus	Valu rinnus <sup>7</sup> Ebanormaalne enesetunne Külmatunne Janu		

		Külmavärinad Halb enesetunne Kuumatunne Kõnnaku häired		
<i>Uuringud</i>				
	Kehakaalu langus	Kehakaalu tõus Vere kreatiinfosfokinaasi tõus Vere kaaliumisisalduse tõus	Vere kolesteroolitaseme tõus	

<sup>1</sup> Pärast ravi lõpetamist on teatatud ka krampide ja tinnituse juhtudest.

<sup>2</sup> Ortostaatilise hüpotensiooni ja minestuse juhtudest on põhiliselt teatatud ravi alguses.

<sup>3</sup> Vt lõik 4.4.

<sup>4</sup> Vaenulikkuse ja viha esinemise juhtudest on teatatud kohe ravi alguses või pärast ravi lõpetamist.

<sup>5</sup> Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud duloksetiini ravi ajal või kohe peale duloksetiini ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

<sup>6</sup> Hinnanguline esinemissagedus turuletulekujärgse järelvalve ajal teatatud juhtude järgi; platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud.

<sup>7</sup> Platseebost statistiliselt oluliselt mitte erinev.

<sup>8</sup> Kukkumised on sagedasemad eakatel (üle 65-aastastel).

<sup>9</sup> Hinnanguline esinemissagedus põhineb kõigi kliiniliste uuringute andmetel.

<sup>10</sup> Hinnanguline esinemissagedus põhineb platseebokontrolliga kliiniliste uuringute andmetel.

#### *c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

Duloksetiini ravi lõpetamisel (eriti järsul) esineb tavaliselt ärajätunähtusid. Pearinglus, tundeäired (sealhulgas paresteesia või elektrišoki-taoline tunne, eriti peas), unehäired (sealhulgas unetus ja ärevad unenäod), väsimus, unisus, agiteeritus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, peavalu, lihavalu, ärrituvus, kõhulahtisus, liighigistamine ja peapööritus on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed.

Üldiselt SSRI-de ja SNRI-de puhul on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad ja ise mööduvad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need olla rasked ja/või kesta kauem. Seetõttu soovitatatakse ravi lõpetamisel järk-järgult duloksetiini annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Duloksetiini kolme kliinilise uuringu 12 nädalat kestnud akuutses faasis ilmsid duloksetiini ravi saavatel diabeetilise neuropaatilise valuga patsientidel väikesed, kuid statistiliselt olulised tühja kõhu puhused vereglükoosi kõrgenemised. HbA1c näitajad olid nii duloksetiini kui ka platseebot saanud patsientidel stabiilsed. Nende uuringute jätku-faasis, mis kestis kuni 52 nädalat, esines HbA1c taseme tõusu nii duloksetiini kui ka rutiinse raviga gruppides, kuid keskmine tõus oli 0,3% suurem duloksetiini ravitud patsientide grupis. Duloksetiini ravitud patsientidel esines ka vähest tühja kõhu puhust vereglükoosi kõrgenemist ja üldkolesterooli tõusu, samal ajal kui laboratoorsed testid näitasid vähest langust rutiinset ravi saanud patsientide grupis.

Südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervallil ei olnud erinevust duloksetiini ja platseebot saanud patsientide võrdluses. QT, PR, QRS või QTcB intervallide osas ei täheldatud mingit kliiniliselt olulist erinevust platseebot ja duloksetiini saanud patsientide vahel.

#### *d. Lapsed*

Kliinilises uuringus raviti duloksetiini kokku 509 depressiooni diagnoosiga ja 241 generaliseerunud ärevushäire diagnoosiga last vanuses 7...17 aastat. Üldiselt oli duloksetiini kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel nähtuga.

Kokku 467 lapsel, kes randomiseeriti algselt kliinilises uuringus saada duloksetiini, esines 10-ndaks nädalaks 0,1 kg kehakaalu langus võrreldes 0,9 kg keskmise tõusuga platseebot saanud 353 lapse grupis. Hiljem, üle nelja kuni kuue kuu kestnud ravi jooksul, esines patsientidel keskmine tendents paranemisele oodatava kehakaalu algväärtuse protsentiili suunas, mis põhines vanuse ja sooga sobitatud eakaaslaste populatsiooni andmetel.

Kuni 9 kuud kestnud uuringus täheldati duloksetiiniga ravitud lastel üldise pikkuse protsentiili vähenemist 1% (2 % vähenemine lastel (7...11-aastased) ja 0,3 % suurenemine noorukitel (12...17-aastased)) (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

On teatatud üleannustamise juhtudest, kasutamisel kas üksinda või kombinatsioonis teiste ravimitega, kus duloksetiini annus oli 5400 mg. Mõned teated on letaalistest juhtudest, peamiselt on tegemist olnud teiste ravimitega segatud üleannustega, kuid ka ainult duloksetiiniga ligikaudu 1000 mg annuse puhul. Üleannustamise tunnused ja sümptomid (kas ainult duloksetiin või kombinatsioon teiste ravimitega) on unisus, kooma, serotoniinisündroom, krambihood, oksendamine ja tahhükardia.

Spetsiifilist antidooti duloksetiinile ei ole teada, kuid kui järgneb serotoniinisündroom, tuleb alustada vastavat ravi (nt tsüproheptadiini abil ja/või temperatuuri kontrolliga). Tuleb tagada vabad hingamisteed. Soovitatakse jälgida südame ja teisi elulisi funktsioone ning rakendada sobivaid sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Peatselt pärast ravimi sissevõtmist või sümptomaatilistel patsientidel võib näidustatud olla maoloputus. Imendumise vähendamiseks võib kasu olla aktiivsöe manustamisest. Kuna duloksetiinil on suur jaotusruumala, siis diureesi forsseerimisest, hemoperfusioonist ja verevahetusest tõenäoliselt abi ei ole.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, teised antidepressandid, ATC-kood: N06AX21.

#### Toimemehhanism

Duloksetiin on kombineeritud serotoniini (5-HT) ja noradrenaliini (NA) tagasihaarde inhibiitor. Ta inhibeerib vähesel määral dopamiini tagasihaaret ning omab mitteolulist afiinsust histaminergiliste, dopaminergiliste, kolinergiliste ja adrenergiliste retseptorite suhtes. Duloksetiin suurendab loomadel annusest sõltuvalt serotoniini ja noradrenaliini ekstratsellulaarset taset erinevates aju piirkondades.

#### Farmakodünaamilised toimed

Duloksetiin normaliseeris valuläve mitmetes neuropaatilise ja põletikulise valu prekliinilistes mudelites ning vähendas reaktsiooni valule püsiva valu mudelis. Duloksetiini valu pärssiv toime tuleneb usutavasti valu pärssivate alanevate juhteteede stimuleerimisest kesknärvisüsteemis.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Depressioon:* Duloksetiini uuriti kliinilises programmis, mis hõlmas 3158 patsienti (1285 patsiendiaastat), kes vastasid depressiooni DSM-IV kriteeriumidele. Duloksetiini soovitusliku annuse (60 mg üks kord ööpäevas) efektiivsus leidis tõestust kõigis kolmes depressiooniga täiskasvanud ambulatoorsete patsientidega läbi viidud randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annuse akuutses uuringus. Üldiselt on duloksetiini ööpäevaste annuste 60...120 mg efektiivsus tõestatud depressiooniga täiskasvanud ambulatoorsete patsientidega läbi viidud seitsmest

randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga, fikseeritud annuse akuutsest uuringust kokku viies uuringus.

Võttes aluseks 17 hinnangupunktiga Hamiltoni depressiooniskaala (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) punktisumma paranemise, tõestati duloksetiini statistilist paremust platseeboga võrreldes (sh nii depressiooni emotsionaalsete kui somaatiliste sümptomite osas). Duloksetiinil olid platseeboga võrreldes ka statistiliselt oluliselt suuremad ravivastuse ja remissiooni määrad. Ainult väikesel osal kesketesse kliinilistesse uuringutesse lülitatud patsientidest esines raske depressioon (uuringu alguses HAM-D>25).

Retsidiivi preventsiiooni uuringus patsiendid, kes olid saavutanud ravivastuse avatud uuringus 12-nädalasele akuutsele ravile duloksetiiniga 60 mg üks kord ööpäevas, randomiseeriti rühmadesse, milles manustati järgneva 6 kuu jooksul kas duloksetiini 60 mg üks kord ööpäevas või platseebot. Retsidiivini kulunud aja põhjal ilmnes, et duloksetiin 60 mg üks kord ööpäevas omas statistiliselt oluliselt paremat tulemust esmase tulemusnäitaja – depressiooni retsidiivi profülaktika – osas kui platseebo ( $p=0,004$ ). Retsidiivide esinemissagedus 6-kuulise topeltpimedaga jälgimisperiodi jooksul oli duloksetiini ja platseebo rühmas vastavalt 17 % ja 29 %.

52 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeravi jooksul oli duloksetiiniga ravitud korduva depressiooniga patsientidel oluliselt pikem sümptomitevaba periood ( $p<0,001$ ) võrreldes platseebot saanud patsientidega. Kõik patsiendid olid eelnevalt saavutanud ravivastuse avatud duloksetiini ravis (28...34 nädala jooksul) annuses 60...120 mg ööpäevas. 52-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeravi faasi jooksul taastekkisid depressiooni sümptomid 14,4 % duloksetiiniga ravitud ja 33,1 % platseebot saanud patsientidest ( $p<0,001$ ).

Manustades 60 mg üks kord ööpäevas eakatele depressiivsetele patsientidele ( $\geq 65$  aastat) duloksetiini, vaadeldi selle efektiivsust uuringus, mis näitas duloksetiiniga ravitud patsientide puhul võrreldes platseeboga statistiliselt olulist erinevust HAMD 17 skoori vähenemisel. 60 mg üks kord ööpäevas duloksetiini taluvus eakate patsientide puhul oli võrreldav noorematel täiskasvanutel täheldatuga. Siiski, kliinilised andmed eakate patsientide ravivastuse kohta maksimaalsele annusele (120 mg ööpäevas) on piiratud ning seetõttu on soovitatav selle populatsiooni ravimisel olla ettevaatlik.

*Generaliseerunud ärevushäire:* Kõigis viies uuringus, mille hulka kuulusid neli randomiseeritud, topeltpimedat, platseeboga kontrollitud akuutset uuringut ja retsidiivide profülaktika uuring täiskasvanud generaliseerunud ärevushäirega patsientidel, leidis tõestust duloksetiini statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes.

Duloksetiinil ilmnes statistiliselt oluline paremus platseeboga võrreldes, mõõdetuna Hamiltoni ärevuskaala (*Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) üldskoori paranemise ja Sheehani võimetuskaala (*Sheehan Disability Scale*, SDS) üldise funktsionaalse kahjustuse skoori alusel. Platseeboga võrreldes olid duloksetiinil ka suuremad ravivastuse ja remissiooni määrad. Duloksetiinil esinesid HAM-A üldskoori paranemise osas venlafaksiiniga võrreldavad efektiivsusnäitajad.

Retsidiivide profülaktika avatud uuringus randomiseeriti patsiendid, kellel esines ravivastus 6-kuulisele akuutsele duloksetiin-ravile, saama järgmise 6 kuu jooksul kas duloksetiini või platseebot. Retsidiivide profülaktikas, mõõdetuna retsidiivini kulunud aja järgi, ilmnes duloksetiinil 60...120 mg üks kord ööpäevas statistiliselt oluline paremus platseeboga ( $p < 0,001$ ) võrreldes. Retsidiivi esinemissagedus 6-kuulise topeltpimedaga jälgimisperiodi jooksul oli duloksetiini puhul 14 % ja platseebo puhul 42 %.

Üks kord ööpäevas manustatavate duloksetiini 30...120 mg annuste (kohandatud annus) efektiivsust hinnati eakatel ( $>65$ -aastased) generaliseerunud ärevushäirega patsientidel uuringus, kus näidati duloksetiiniga ravitud patsientide HAM-A koguskoori statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga. Üks kord ööpäevas manustatavate duloksetiini 30...120 mg annuste efektiivsus eakatel generaliseerunud ärevushäirega patsientidel oli sarnane nooremate patsientidega läbi viidud uuringutes nähtuga. Kuid eakatel patsientidel on andmed maksimaalse annuse (120 mg ööpäevas) kasutamise kohta piiratud, seetõttu on selle annuse kasutamisel eakatel vajalik ettevaatus.

*Diabeetiline perifeerne neuropaatiline valu:* Duloksetiini efektiivsust diabeetilise neuropaatilise valu ravimina uuriti kahes randomiseeritud, 12-nädalases, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annusega kliinilises uuringus, milles osalesid täiskasvanud (vanuses 22...88 aastat), kes olid kannatanud diabeetilise neuropaatilise valu all vähemalt 6 kuud. Patsiendid, kes vastasid depressiooni diagnostilistele kriteeriumidele, arvati nendest uuringutest välja. Esmane tulemusnäitaja oli 24-tunnine keskmine valu nädalas, mille jaoks andmed koguti patsientide poolt igapäevaselt täidetud päeviku alusel 11-punktilisel Likert'i skaalal.

Mõlemas uuringus, kus manustati duloksetiini 60 mg üks kord ööpäevas ja 60 mg kaks korda ööpäevas, vähendas ravim platseeboga võrreldes oluliselt valu. Mõnede patsientide puhul oli toime märgatav esimesel ravinädalal. Kahe aktiivse ravigrupi vahel ei täheldatud olulist keskmise paranemise erinevust. Vähemalt 30 % valu vähenemine registreeriti ligikaudu 65 %-l duloksetiini ravi saanud patsientidest, võrreldes 40 %-ga platseebot saanud patsientidel. Vastavad arvud vähemalt 50% valu vähenemise puhul olid vastavalt 50 % ja 26 %. Kliinilise ravivastuse määra (50 %-line või suurem valu leevendamine) analüüsiti selle järgi, kas patsient koges ravi jooksul unisust. Nende patsientide seas, kellel ei ilmnenud unisust, täheldati kliinilist ravivastust 47 %-l duloksetiini saanud patsientidest ja 27 %-l platseebot saanud patsientidest. Kliinilise ravivastuse määrad duloksetiini saanud patsientidel, kellel ilmnes unisus, oli 60 % ja platseebot saanud patsientidel oli see 30 %. Patsiendid, kes 60 ravipäeva järel ei täheldanud 30 % suurust valu vähenemist, ei oleks tõenäoliselt seda ka edasise ravi jätkumise järel saavutanud.

Avatud pikaajalises uuringus püsis valu vähenemine patsientidel, kes reageerisid esialgsele 8-nädalasele ravile duloksetiiniga annuses 60 mg üks kord ööpäevas, järgneva 6 kuu jooksul, mida mõõdeti muutuse järgi valuküsimustiku (*Brief Pain Inventory*, BPI) 24-tunni keskmise valu skaalal.

### Lapsed

Duloksetiini ei ole uuritud alla 7-aastastel patsientidel. 800 depressiooni põdeva patsiendiga vanuses 7...17 aastat (vt lõik 4.2) viidi läbi kaks randomiseeritud topeltpimedat paralleelset uuringut. Need kaks uuringut hõlmasid platseeborühma ja toimeaine (fluoksetiin) kontrollrühmaga 10-nädalast akuutravi, millele järgnes 6 kuud kestnud laiendatud ravi. Ei duloksetiinirühm (30...120 mg) ega ka kontrollrühm toimeaine fluoksetiiniga (20...40 mg) ei erinenud statistiliselt platseebost üldskoori osas algväärtusest kuni lõpptulemuseni laste depressiooniskaalal. Võrreldes fluoksetiini saavate patsientidega, oli ravi lõpetamine kõrvaltoimete tõttu suurem duloksetiini võtvatel patsientidel ning seda peamiselt iivelduse tõttu. 10-nädalase akuutravi perioodil teatati suitsidaalsest käitumisest (duloksetiiniga 0/333 [0%], fluoksetiiniga 2/225 [0,9%], platseeboga 1/220 [0,5%]). Kogu 36 uuringunädala jooksul, 333-st algselt duloksetiinile randomiseeritud patsiendist 6 ja 225-st algselt fluoksetiinile randomiseeritud patsiendist 3 esines suitsidaalset käitumist (avaldumise kohandatud juhud olid duloksetiini puhul 0,039 juhtu patsiendi kohta aastas ja fluoksetiini puhul 0,026 juhtu). Lisaks ühel patsiendil, kes oli platseebolt duloksetiinile üle viidud, esines duloksetiini võtmise ajal suitsidaalset käitumist.

272 generaliseerunud ärevushäirega patsiendil vanuses 7...17 aastat viidi läbi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring. Uuring hõlmas 10-nädalast platseebokontrolliga akuutravifaasi, millele järgnes 18-kuud kestnud pikendatud ravi periood. Selles uuringus kasutati paindlikku annustamisskeemi, mis võimaldas annuse aeglasemat suurendamist 30 mg-lt üks kord ööpäevas kuni suuremate annusteni (maksimaalselt 120 mg üks kord ööpäevas). 10-nädalase ravi järel näitas duloksetiin-ravi statistiliselt oluliselt suuremat GAD sümptomite paranemist, mõõdetuna GAD PARS tõsiduse skaalal (keskmine erinevus duloksetiini ja platseebo vahel oli 2,7 punkti [95% usaldusvahemik 1,3...4,0]). Toime püsimist ei ole hinnatud. 10-nädalase akuutravifaasi ajal kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamises kahe grupi – duloksetiini ja platseebo - vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. Kahel platseebogrupist pärast akuutravifaasi duloksetiini gruppi üle viidud patsiendil esines pikendatud ravi faasi ajal duloksetiini võtmisega seoses suitsidaalset käitumist. Üldise kasu/riski suhte kokkuvõtte on selles vanusegrupis veel tegemata (vt ka lõigud 4.2 ja 4.8).

Juveniilse primaarse fibromüalgia sündroomiga (JPFS) lastel on läbi viidud üks uuring, kus

duloksetiiniga ravitud rühm ei erinenud platseeborühmast esmase efektiivsuse tulemusnäitaja osas. Seetõttu ei ole selles laste populatsioonis ravimi efektiivsus tõestatud. Viidi läbi duloksetiini randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega uuring, kus osales 184 JPFS-iga noorukit vanuses 13...18 aastat (keskmine vanus 15,53 aastat). Uuring sisaldas 13-nädalast topeltpimedat perioodi, kus patsiendid randomiseeriti saama duloksetiini 30 mg/60 mg ööpäevas või platseebot. Duloksetiin ei olnud efektiivne valu leevendamisel, mida mõõdeti esmase tulemusnäitaja (valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory*, BPI) keskmise valuskoori) põhjal: BPI keskmise valuskoori vähimruutude (LS) keskmine muutus võrreldes algväärtusega oli 13. nädalal platseeborühmas -0,97 ja duloksetiini 30/60 mg rühmas -1,62 ( $p = 0,052$ ). Sellest uuringust saadud ohutustulemused olid kooskõlas duloksetiini teadaoleva ohutusprofiiliga.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama duloksetiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta depressiooni, diabeetilise neuropaatilise valu ja generaliseerunud ärevushäire näidustuse korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Duloksetiini manustatakse üksiku enantiomeerina. Duloksetiin metaboliseeritakse suurel määral oksüdatiivsete ensüümide (CYP1A2 ja polümorfse CYP2D6) poolt, millele järgneb konjugatsioon. Duloksetiini farmakokineetikale on omane suur individuaalne varieeruvus (tavaliselt 50...60 %), mis on põhjustatud osaliselt soost, vanusest, suitsetamisest/mittesuitsetamisest ja CYP2D6 metaboliseerimisvõimest.

### Imendumine

Duloksetiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi ning  $C_{max}$  saabub 6 tundi pärast manustamist. Absoluutne suukaudne biosaadavus on 32...80 % (keskmiselt 50 %). Toit pikendab maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aega 6 tunnilt 10 tunnini ning vähendab vähesel määral imendumise ulatust (ligikaudu 11 %). Need muutused ei oma kliinilist tähendust.

### Jaotumine

Duloksetiin seondub ligikaudu 96 % ulatuses inimese plasmavalkudega. Duloksetiin seondub nii albumiini kui alfa-1 happelise glükoproteiiniga. Neeru- või maksakahjustus ei mõjuta valkudega seonduvust.

### Biotransformatsioon

Duloksetiin metaboliseerub suurel määral ning metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Nii tsütokroom P450-2D6 kui 1A2 katalüüsivad kahe peamise metaboliidi 4-hüdroksüduloksetiini glükuroniidkonjugaadi ja 5-hüdroksü-, 6-metoksüduloksetiini sulfaatkonjugaadi moodustumist. Vastavalt *in vitro* uuringutele peetakse duloksetiini tsirkuleerivaid metaboliite farmakoloogiliselt inaktiivseteks. Duloksetiini farmakokineetikat halvasti CYP2D6 abil metaboliseerivatel patsientidel ei ole spetsiifiliselt uuritud. Piiratud andmed viitavad sellele, et duloksetiini tase plasmas on neil patsientidel kõrgem.

### Eritumine

Duloksetiini eliminatsiooni poolväärtusaeg jääb vahemikku 8...17 tundi (keskmiselt 12 tundi). Pärast veenisest manustamist on duloksetiini plasmakliirens vahemikus 22...46 l/h (keskmiselt 36 l/h). Pärast suukaudset annust on duloksetiini plasmakliirens 33...261 l/h (keskmiselt 101 l/h).

### Eripopulatsioonid

*Sugu:* Meeste ja naiste vahel on tuvastatud farmakokineetilised erinevused (naistel on plasmakliirens ligikaudu 50 % väikesem). Kuna kliirensi määr meestel ja naistel osaliselt kattub, siis soopõhised farmakokineetilised erinevused ei õigusta annuse vähendamist naistel.

*Vanus:* Nooremate ja eakate ( $\geq 65$ -aastased) naiste võrdlemisel on täheldatud farmakokineetilisi erinevusi (eakatel AUC ligikaudu 25 % võrra suurem ja poolväärtusaeg ligikaudu 25 % võrra pikem), kuid need erinevused ei ole sedavõrd suured, et õigustada annuse kohandamist. Üldine soovitus on

ettevaatusega ravida eakaid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

*Neerukahjustus:* Neeruhaiguse lõppjärgus dialüüsiravi saavatel patsientidel olid duloksetiini C<sub>max</sub> ja AUC väärtused kaks korda suuremad kui tervetel. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on saadud vähe andmeid duloksetiini farmakokineetika kohta.

*Maksakahjustus:* Keskmise raskusega maksahaigus (Child Pugh B klass) mõjutas duloksetiini farmakokineetikat. Keskmise raskusega maksahaigust põdevatel patsientidel oli duloksetiini plasmakliirens 79 % väiksem, lõppfaasi poolväärtusaeg 2,3 korda pikem ja AUC 3,7 korda suurem kui tervetel. Kerge või raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole duloksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetikat uuritud.

*Rinnaga toitvad emad:* Duloksetiini olemust uuriti 6 imetaval emal, kes olid vähemalt 12 nädalat tagasi sünnitanud. Duloksetiin on rinnapiimas avastatav ja püsikontsentratsioon rinnapiimas on ligikaudu üks neljandik võrreldes plasmatasemega. Duloksetiini kogus rinnapiimas on ligikaudu 7 mikrogrammi/ööpäevas 40 mg kaks korda ööpäevas manustamise puhul. Imetamine ei mõjutanud duloksetiini farmakokineetikat.

*Lapsed:* Duloksetiini farmakokineetikat 7...17-aastastel depressiooniga lastel, 20...120 mg ööpäevas ühekordse suukaudse manustamise järgselt, iseloomustati populatsiooni mudelanalüüsi abil, mis põhines 3 uuringu andmetel. Mudeli järgi ennustatud duloksetiini tasakaalukontsentratsioon plasmas lastel olid enamasti samas kontsentratsiooni vahemikus kui täiskasvanutel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel läbi viidud standardsete testide seerias puudus duloksetiinil genotoksiline toime, samuti ei olnud ta kartsinogeenne. Siiski tuvastati kartsinogeensuse uuringus roti maksas mitme tuumaga rakke, kusjuures muid histopatoloogilisi muutusi ei avastatud. Selle tekkemehhanism ja kliiniline tähendus ei ole teada. Emastel hiirtel, kes said duloksetiini 2 aasta jooksul, tõusis hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide esinemissagedus, mida täheldati ainult suurte annuste (144 mg/kg ööpäevas) korral, kuid see tulenes arvatavasti maksa mikrosomaalse ensüümi induktsioonist. Hiirtelt saadud andmete tähendus inimesele ei ole teada. Emastel rottidel, kellele manustati duloksetiini (45 mg/kg ööpäevas) enne paaritumisperioodi ja selle ajal ning tiinuse varajasel perioodil, täheldati toidutarbimise ja kehakaalu vähenemist, östraaltsükli katkemist, elussündide indeksi ja järglaste elulemuse langust ning järglaste kasvupetust, kusjuures süsteemselt ringleva aine tase ei olnud hinnanguliselt suurem kui maksimaalne kliiniline AUC/maksimaalse terapeutilise annuse korral. Küülikutega läbi viidud embrüotoksilisuse uuringus täheldati maksimaalsest kliinilisest tasemest madalama süsteemselt ringleva aine taseme korral kardiovaskulaarsete ja skeleti väärandite suurenenud esinemissagedust. Ühes teises uuringus, milles testiti duloksetiini suuremat annust ühe teise soola näol, ei tuvastatud mingeid väärandeid. Rottidega teostatud prenataalse/postnataalse toksilisuse uuringutes kutsus duloksetiin järglastel esile ebasoodsaid toimeid käitumisele, kusjuures tsirkuleeriva aine tase jäi allapoole maksimaalset kliinilist ekspositsiooni (AUC-d).

Uuringud noorte rottidega näitasid mõõduvat toimet neurokäitumisele, samuti vähenes oluliselt kehakaal ja toidu tarbimine; esines maksa ensüümide induktsiooni ja hepatotsellulaarset vakuolatsiooni annuse juures 45 mg/kg ööpäevas. Noortel rottidel täheldatud duloksetiini üldine toksilisuse profiil oli sarnane täiskasvanud rottide omaga. Ööpäevased annused 20 mg/kg ei mõjutanud kõrvaltoimete taset.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Kapsli sisu

Suhkrusfäärid (sahharoos, maisitärklis)



Hüpromelloos 6 cP  
Sahharoos  
Hüpromelloosftalaat  
Talk  
Trietüültsitraat

Kapsli kest

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)  
Indigokarmiin (E132)  
Kollane raudoksiid (E172) – ainult 60 mg kapslites  
Tint (šellak, must raudoksiid (E172))

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blistrid (OPA/Al/[HDPE/PE + DES CaO/HDPE-st] foolium – Al/PE foolium): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 ja 100 gastroresistentset kõvakapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

30 mg: 873215  
60 mg: 873115

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.05.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.05.2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2021