

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Duloxetine Medical Valley 30 mg magasýrupolin hörð hylki
Duloxetine Medical Valley 60 mg magasýrupolin hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 30 mg af duloxetíni (sem hýdróklóríð).
Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetíni (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hylki inniheldur á bilinu 52,38 til 70,92 mg af súkrósa.
Hvert hylki inniheldur á bilinu 104,74 til 141,83 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýrupolið hart hylki.

Duloxetine Medical Valley 30 mg
Hart gelatínhylki af stærð 3, ógegnsætt blátt lok og ógegnsær hvítur bolur.

Duloxetine Medical Valley 60 mg
Hart gelatínhylki af stærð 1, ógegnsætt blátt lok og ógegnsær grænn bolur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar á alvarlegu þunglyndi (major depressive disorder).
Til meðferðar á útlægum taugaverkjum vegna sykursýki.
Til meðferðar á almennri kvíðaröskun.

Duloxetín er ætlað fullorðnum.
Sjá kafla 5.1. fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Alvarlegt þunglyndi

Ráðlagður upphafsskammtur og viðhaldsskammtur er 60 mg einu sinni á dag, með eða án matar.
Skammtar yfir 60 mg einu sinni á dag, upp að hámarksskammti 120 mg á dag, hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Hins vegar benda upplýsingar úr klínískum rannsóknum ekki til þess að sjúklingar sem svara ekki ráðlögum upphafsskammti hafi gagn af stærri skammti.
Svörun sést venjulega eftir 2-4 vikna meðferð.
Mælt er með að meðferð sé veitt í nokkra mánuði eftir að svörun hefur fengist til að forðast bakslag.
Fyrir sjúklinga sem svara duloxetínmeðferð og hafa sögu um endurteknar alvarlegar þunglyndislotur má hafa í huga frekari langtímameðferð með skammti 60 til 120 mg/dag.

Almenn kvíðaröskun

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með almenna kvíðaröskun er 30 mg einu sinni á dag, með eða án matar. Fyrir sjúklinga sem svara meðferð ekki nægilega vel á að auka skammtinn í 60 mg, sem er venjulegur viðhaldsskammtur hjá flestum sjúklingum.

Upphafsskammtur og viðhaldsskammtur hjá sjúklingum sem þjást einnig af alvarlegu þunglyndi er 60 mg einu sinni á dag (sjá einnig ráðleggingar um skammta hér fyrir framan).

Skammtar allt að 120 mg á dag hafa sýnt verkun og hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Auka má skammt upp í 90 mg eða 120 mg hjá þeim sjúklingum sem svara ekki nægilega vel 60 mg skammti. Aukning skammta á að byggjast á klínískri svörun og því hvernig sjúklingurinn þolir lyfið.

Mælt er með að halda meðferð áfram í nokkra mánuði eftir að svörun hefur fengist til að koma í veg fyrir bakslag.

Útlægir taugaverkir vegna sykursýki

Ráðlagður upphafsskammtur og viðhaldsskammtur er 60 mg einu sinni á dag, með eða án matar. Skammtar yfir 60 mg einu sinni á dag, upp að hámarksskammti 120 mg á dag gefnum í jöfnum skömmtum, hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Mikill munur er á plasmáþéttni duloxetíns milli einstaklinga (sjá kafla 5.2). Því gætu sjúklingar með ófullnægjandi svörun við 60 mg skammti haft gagn af hærri skammti.

Svörun við meðferðinni skal metin eftir 2 mánuði. Ólíklegt er að sjúklingar sem fá ófullnægjandi svörun í upphafi fái frekari svörun eftir þann tíma.

Endurmeta skal ávinning meðferðarinnar reglulega (að minnsta kosti á þriggja mánaða fresti) (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá öldruðum sem eingöngu er byggð á aldri. Aldraðir skulu þó meðhöndlaðir með varúð eins og við á um önnur lyf, sérstaklega með duloxetín 120 mg á dag við alvarlegu þunglyndi eða almennri kvíðaröskun, vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um það (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Duloxetín má ekki gefa sjúklingum með lifrarsjúkdóm sem veldur skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 80 ml/mín.). Duloxetín má ekki gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.; sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki má nota duloxetín við alvarlegu þunglyndi hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna áhættu að því er varðar öryggi og verkun (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Öryggi og verkun duloxetíns í meðferð við almennri kvíðaröskun hjá börnum á aldrinum 7-17 ára liggur ekki fyrir. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Öryggi og verkun duloxetíns í meðferð við útlægum taugaverkjum vegna sykursýki hefur ekki verið rannsakað. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Meðferð hætt

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar meðferð með duloxetíni er hætt, skal skammturinn minnkaður smám saman á að minnsta kosti einni til tveimur vikum til að minnka hættu á fráhrarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef fráhrarfseinkenni koma fram eftir að skammtur hefur verið minnkaður eða eftir að meðferð er hætt má íhuga að halda meðferð áfram á sama skammti og áður var ávísaður. Í framhaldi af því getur lækurinn haldið áfram að minnka skammtinn en þó hægar en áður.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Duloxetín á ekki að nota samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamínóoxidasahemlum (MAO-hemlum) (sjá kafla 4.5).

Lifransjúkdómur með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki á að nota duloxetín samhliða flúvoxamíni, síprófloxasíni eða enoxasíni (þ.e. öflugum CYP1A2 hemlum) því það veldur hækkaðri plasmabéttni duloxetíns (sjá kafla 4.5).

Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4).

Ekki má hefja meðferð með duloxetíni hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á vegna hugsanlegrar hættu á lífshættulegum háþrýstingi (e. hypertensive crisis) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gedhæð (mania) og krampar

Duloxetín skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um gedhæð, eða sem hafa greinst með gedhvarfasýki og/eða krampa.

Ljósopstæring

Tilkynnt hefur verið um ljósopstæringu í tengslum við duloxetín, því á að ávísa duloxetíni með varúð hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting eða með þekkta áhættu á bráðri þrönghornsgláku.

Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni

Hjá sumum sjúklingum hefur duloxetín verið tengt hækkun á blóðþrýstingi og klínískt marktækum háþrýstingi. Þetta getur verið vegna noradrenvirkra áhrifa duloxetíns. Tilkynnt hefur verið um tilfelli af lífshættulegum háþrýstingi (hypertensive crisis) samhliða notkun duloxetíns, sérstaklega hjá sjúklingum með háþrýsting fyrir meðferð. Því er ráðlagt að fylgjast með blóðþrýstingi, sérstaklega á fyrsta mánuði meðferðar, hjá sjúklingum með þekktan háþrýsting og/eða aðra hjartasjúkdóma. Nota skal duloxetín með varúð ef aukin hjartsláttartíðni eða hækkaður blóðþrýstingur gæti stofnað ástandi sjúklings í hættu. Einnig skal nota duloxetín með varúð sé það notað samhliða öðrum lyfjum sem geta skert umbrot þess (sjá kafla 4.5). Íhuga skal annað hvort skammtaminnkun eða að hætta meðferð smám saman ef sjúklingar finna fyrir viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á meðferð með duloxetíni stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á skal ekki hefja meðferð með duloxetíni (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Plasmabéttni duloxetíns eykst hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem krefst blóðskilunar (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.3 um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 um sjúklinga með væga eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi.

Serótónínheilkenni/illkynja sefunarheilkenni

Eins og við á um önnur serótónvirk efni kann serótónínheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand, að koma fram við meðferð með duloxetíni, einkum við samhliðameðferð með öðrum serótónvirkum efnum (þ.m.t. SSRI-lyfjum, SNRI-lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða triptönum), efnum sem skerða umbrot serótóníns, eins og MAO-hemlar, eða með geðrofslyfjum eða öðrum dópamínemlum sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta komið fram sem breyting á geði (t.d. æsingur, ofskynjun, dá), einkenni frá ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), tauga- og vöðvafrávik (t.d. ofviðbrögð, ósamræmi í hreyfingum) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Serótónínheilkenni í sinni alvarlegustu mynd getur líkst illkynja

sefunarheilkenni, þ.m.t. ofurhiti, vöðvastífni, hækkað gildi kreatín kínasa í sermi, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability) ásamt hugsanlega hröðu flökki lífsmarka og breytingum á andlegu ástandi.

Ef skilyrði eru fyrir hendi fyrir samhliða meðferð með duloxetíni og öðrum serótónvirkum/geðrofslyf eignum sem geta haft áhrif á serótónvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingnum, einkum í upphafi meðferðar og ef skammtar eru auknir.

Jóhannesarjurt

Tíðni aukaverkana getur aukist ef duloxetín er notað samhliða náttúrulyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Sjálfsvíg

Alvarlegt þunglyndi og almenn kvíðaröskun: Þunglyndi er tengt aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atvikum). Þessi áhætta er til staðar uns marktækur bati næst. Fylgjast skal náð með sjúklingum uns bati næst, því ekki er víst að batamerki sjáist á fyrstu vikum meðferðar. Almenn klínísk reynsla er að sjálfsvígshættan getur aukist á fyrstu batastigum. Aðrir geðsjúkdómar sem duloxetíni er ávísað við geta einnig tengst aukinni hættu á sjálfsvígstengdum atvikum. Að auki geta þessir sjúkdómar verið til staðar ásamt alvarlegu þunglyndi. Þegar sjúklingar með alvarlegt þunglyndi eru meðhöndlaðir skal fylgja sömu varúðarráðstöfunum og gert er þegar sjúklingar með aðra geðsjúkdóma eru meðhöndlaðir.

Vitað er að sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengd atvik eða verulegar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð er hafin er mun hættara við sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun og því skal fylgjast náð með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á gögnum úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á þunglyndislyfjum til meðferðar á geðsjúkdómum sýnir fram á að tilhneiging til sjálfsvígshögðunar er ríkari meðal sjúklinga, yngri en 25 ára, sem nota þunglyndislyf en þeirra sem fá lyfleysu.

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun meðan á meðferð með duloxetíni stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8).

Þegar lyfjameðferð er hafin skal fylgjast náð með sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru í mikilli áhættu, einkum í upphafi meðferðar og ef skömmtum er breytt. Benda skal sjúklingum (og aðstandendum þeirra) á nauðsyn þess að fylgjast með hvort klínískt ástand versni, hvort um er að ræða sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir og fylgjast með óvanalegum breytingum á hegðun og að leita læknaaðstoðar samstundis ef þessi einkenni koma fram.

Útlægir taugaverkir vegna sykursýki: Eins og við á um önnur lyf með svipaða lyfjafræðilega verkun (þunglyndislyf), hefur verið greint frá einstaka tilfellum um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun meðan á meðferð með duloxetíni stendur eða skömmu eftir að meðferð er hætt. Sjá upplýsingar hér að framan um áhættuþætti sem tengjast hættu á sjálfsvígi í þunglyndi. Læknar skulu hvetja sjúklinga til að tilkynna um allar bölsýnishugsanir eða vanlíðan.

Notkun hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri

Ekki á að nota duloxetín til að meðhöndla börn og unglinga undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðun (tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árársarhneigð, móttþrói og reiði) kom oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem voru meðhöndluð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið að meðhöndla sjúklinginn, byggt á klínískri þörf, þarf að fylgjast vandlega með því hvort einkenni um sjálfsvígshögðun koma fram (sjá kafla 5.1). Að auki skortir langtímaupplýsingar um öryggi hjá börnum og unglingum hvað varðar vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska (sjá kafla 4.8).

Blæðingar

Tilkynnt hefur verið um óeðlilegar blæðingar eins og flekkblæðingu, purpura og blæðingu í meltingarvegi í tengslum við töku sérhæfðra serótónínenduruppptökuhemla (SSRI) og serótónín-/noradrenalinenduruppptökuhemla (SNRI), þar með talið duloxetín. Duloxetín getur aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka blóðþynnningarlyf og/eða lyf sem vitað er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eða acetýlsalisísýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneiging til blæðinga.

Blóðnatríumlækkun

Tilkynnt hefur verið um blóðnatríumlækkun þegar duloxetín er gefið, þar með talin tilfelli þar sem natríumgildi í sermi eru lægri en 110 mmól/l. Blóðnatríumlækkunin gæti verið vegna truflunar á seytingu þvagstemmaþvaka (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH). Flest tilfelli blóðnatríumlækkunar komu fram hjá öldruðum, sérstaklega í tengslum við nýlega sögu um eða sjúkdóma sem leiða til breytinga á vökvafjafnvægi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á blóðnatríumlækkun. eins og aldraðir, sjúklingar með skorpulífur eða vessaþurrð og sjúklingar á meðferð með þvagræsilyfjum.

Meðferð hætt

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er stöðvuð snögglega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum fengu u.þ.b. 45% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með duloxetíni og 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu aukaverkanir þegar meðferð var hætt snögglega. Hættan á fráhvarfseinkennum vegna SSRI- og SNRI-lyfja getur verið háð mörgum þáttum, þar á meðal lengd og skammti meðferðar og hraða skammtaminnkunar. Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru taldar upp í kafla 4.8. Almenn eru þessi einkenni væg eða hófleg, hins vegar geta þau verið allveruleg hjá sumum sjúklingum. Þau koma yfirleitt fram á fyrstu dögum eftir að meðferð er hætt en örsjaldan hefur verið tilkynnt um slík einkenni hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt skammti. Almenn séð eru þessi einkenni skammvinn og ganga venjulega til baka innan tveggja vikna, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum einstaklingum (2-3 mánuði eða lengur). Því er ráðlagt að hætta meðferð með duloxetíni smám saman yfir a.m.k. tveggja vikna tímabil, allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun 120 mg af duloxetíni hjá öldruðum sjúklingum með alvarlega þunglyndisröskun og almenna kvíðaröskun. Því skal gæta varúðar þegar aldraðir eru meðhöndlaðir með hámarksskammti (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hvíldaróþol/skynhreyfiefirðarleysi

Notkun duloxetíns hefur verið tengd myndun hvíldaróþols, sem einkennist af huglægu, óþægilegu eða tilfinnanlegu, eirðarleysi og þörf fyrir hreyfingu og einnig oft vangetu til þess að standa eða sitja kyrr. Þetta kemur helst fram á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að auka skammt hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni.

Lyf sem innihalda duloxetín

Lyf sem innihalda duloxetín eru fáanleg undir ólíkum nöfnum og við mismunandi ábendingum (meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki, alvarlegu þunglyndi, almennri kvíðaröskun og áreynsluþvagleka). Forðast skal samhliðanotkun á fleiri en einu þessara lyfja.

Lifrabólga/Hækkuð lifrarensím

Tilkynnt hefur verið um lifrarskaða við notkun duloxetíns, þar með talið verulega hækkun á lifrarensímum (>10 sinnum eðlileg efri mörk), lifrabólgu og gulu (sjá kafla 4.8). Flest tilvikin áttu sér stað á fyrstu mánuðum meðferðar. Lifrarskemmdirnar voru aðallega innan lifrarfrumnanna. Nota skal duloxetín með varúð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem geta haft í för með sér lifrarskaða.

Kynlífstruflun

Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín noradrenalín-endurupptökuhemlar (SNRI) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4.8). Borist hafa tilkynningar um langvarandi kynlífstruflun þar sem einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir að notkun SSRI-/SNRI-lyfja sé hætt.

Súkrósi

Duloxetín magasýruþolin hörð hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæft arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásög eða súkrasa-ísómaltasa skort skulu ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar): Vegna hættu á serótónínheilkenni á ekki að nota duloxetín samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamínóoxidasahemlum (MAO-hemlum), eða innan 14 daga eftir að meðferð er hætt með MAO-hemli. Með hliðsjón af helmingunartíma duloxetíns skulu líða minnst 5 dagar frá því að meðferð er hætt með duloxetíni áður en meðferð er hafin með MAO-hemli (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliðanotkun á Duloxetine Medical Valley og sérhæfðum, afturkræfum MAO-hemlum eins og móklóbemíði (sjá kafla 4.4). Sýklalyfið linezólíð er afturkræfur ósérhæfður MAO-hemill og á ekki að gefa sjúklingum sem fá meðferð með duloxetíni (sjá kafla 4.4).

CYP1A2 hemlar: Vegna þess að CYP1A2 tekur þátt í umbrotum duloxetíns er líklegt að samhliðanotkun duloxetíns ásamt öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetíns. Flúvoxamín (100 mg einu sinni á dag), öflugur CYP1A2 hemill, minnkaði greinanlega plasmaúthreinsun duloxetíns um u.þ.b. 77% og AUC_{0-t} jókst 6-falt. Því á ekki að gefa duloxetín samhliða öflugum CYP1A2 hemlum eins og flúvoxamíni (sjá kafla 4.3).

Lyf sem verka á miðtaugakerfið: Áhættan af gjöf duloxetíns samhliða öðrum lyfjum með verkun á miðtaugakerfið hefur ekki verið metin kerfisbundið, fyrir utan þau tilfelli sem lýst er í þessum kafla. Því skal gæta varúðar þegar duloxetín er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið, þar með talið áfengi og róandi lyf (t.d. benzodíazepín-lyf, morfín lík lyf, sefandi lyf, fenóbarbital, andhistamínlyf með róandi verkun).

Serótónvirk efni: Örsjaldan hefur verið tilkynnt um serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI-/SNRI-lyf samhliða serótónvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef duloxetín er gefið samhliða serótónvirkum efnum eins og SSRI-lyfjum, SNRI-lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum (t.d. klómípramín, amitríptýlín), MAO-hemlum (t.d. móklóbemíð, linezólíð), jóhannesarjurt (Hypericum perforatum) eða triptanlyfjum, tramadólí, petidíni og trýptófani (sjá kafla 4.4).

Áhrif duloxetíns á önnur lyf

Lyf sem eru umbrotin af CYP1A2: Engin marktæk áhrif sáust á lyfjahvörf þeófillíns, sem er CYP1A2 hvarfefni, þegar það var gefið samhliða duloxetíni (60 mg tvisvar sinnum á dag).

Lyf sem eru umbrotin af CYP2D6: Duloxetín er miðlungsöflugur CYP2D6 hemill. Þegar duloxetín var gefið í 60 mg skammti tvisvar sinnum á dag með stökum skammti af desípramíni, sem er CYP2D6 hvarfefni, þrefaldaðist AUC desípramíns. Samhliða gjöf duloxetíns (40 mg tvisvar sinnum á dag) eykur AUC tolterodíns í jafnvægi (2 mg tvisvar sinnum á dag) um 71% en hefur ekki áhrif á lyfjahvörf virka 5-hýdroxýl umbrotsefnisins. Því er ekki mælt með skammtaáðlögun. Gæta skal varúðar ef duloxetín er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidón, þríhringlaga þunglyndislyf [TCA] s.s. nortriptylín, amitriptylín og imipramín), sérstaklega ef þau eru með þröngan lækningalegan stuðul (s.s. flekainíð, própafenón og metóprólól).

Getnaðarvarnarlyf til inntöku og aðrir sterar: Niðurstöður *in vitro* rannsókna sýna að duloxetín virkjar ekki ensímvirkni CYP3A. Sérstakar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfjanna hafa ekki verið gerðar.

Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf: Gæta skal varúðar þegar duloxetín er notað samhliða segavarnarlyfjum til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyfjum vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á blæðingum sem rekja má til lyfhrifamilliverkunar. Greint hefur verið frá hækkingu á INR (*International Normalized Ratio*) gildum þegar sjúklingum er gefið duloxetín samhliða warfaríni. Í klínískri lyfjafræðirannsókn sýndi samhliðanotkun duloxetíns og warfaríns hjá heilbrigðum einstaklingum við stöðugt ástand hins vegar ekki fram á marktæka breytingu á INR frá grunnlínu eða á lyfjahvörfum R- eða S- warfaríns.

Áhrif annarra lyfja á duloxetín

Sýrubindandi lyf og H2-blokkar: Samhliðagjöf duloxetíns og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum eða samhliðagjöf duloxitíns og famotídíns hafði engin marktæk áhrif á frásogshraða eða -magn duloxetíns eftir inntöku 40 mg skammts.

CYP1A2 virkjar: Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur sýnt að reykingamenn hafa næstum 50% minni þétni duloxetíns í plásma samanborið við þá sem ekki reykja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Duloxetín hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra í dýrarannsóknnum og áhrif á kvendýr komu aðeins fram eftir skammta sem leiddu til eiturvekana á móður.

Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt skaðleg áhrif á frjósemi við altæka útsetningu duloxetíns (AUC) sem var minni en mesta klínísku útsetningin (sjá kafla 5.3).

Tvær stórar áhorfsrannsóknir benda ekki til aukinnar heildarhættu á meiri háttar vansköpunum (önnur var gerð í Bandaríkjunum með þátttöku 2.500 kvenna sem voru útsettar fyrir duloxetini á fyrsta þriðjungi meðgöngu, en hin var gerð í Evrópu með þátttöku 1.500 kvenna sem voru útsettar fyrir duloxetini á fyrsta þriðjungi meðgöngu). Niðurstöður greininga á sértækum vansköpunum, svo sem vansköpunum á hjarta, voru ekki ótvíræðar.

Í evrópsku rannsókninni tengdist útsetning móður fyrir duloxetini seint á meðgöngu (hvenær sem er frá 20. viku meðgöngu fram að fæðingu) aukinni hættu á fyrirburafæðingu (innan við tvöfalt, samsvarar u.þ.b. 6 fyrirburum fleiri hjá hverjum 100 konum sem fengu meðferð með duloxetini seint á meðgöngu). Meirihluti fyrirburafæðinga varð á 35. eða 36. viku meðgöngu. Þessi tengsl sáust ekki í bandarísku rannsókninni.

Gögn sem fengin voru í Bandaríkjunum með því að fylgjast með konum eftir fæðingu hafa gefið vísbendingar um aukna hættu (innan við tvöfalt) á blæðingum eftir fæðingu eftir útsetningu fyrir duloxetini innan við mánuði fyrir fæðingu.

Faraldsfræðileg gögn gefa til kynna að notkun SSRI-lyfja á meðgöngu, sérstaklega á seinni hluta meðgöngu, getur aukið hættu á þrálátum lungnaháþrýstingi hjá nýfæddum börnum (PPHN). Þó svo engar rannsóknir hafi kannað tengsl PPHN við SNRI-lyf er ekki hægt að útiloka þessa áhættu hvað varðar duloxetín þegar tekið er tillit til sambærilegrar verkunar lyfsins (serótónínendurupptökuhemill).

Eins og við á um önnur serótónvirk lyf er hugsanlegt að nýburinn fái fráhrarfseinkenni ef móðirin tók duloxetín skömmu fyrir fæðingu. Fráhrarfseinkenni tengd duloxetíni geta meðal annars verið minnkuð vöðvaspenna, skjálfti, taugaspenna, erfiðleikar við fæðuinntöku, öndunarerfiðleikar og flog. Flest tilfelli hafa komið fram annað hvort við fæðingu eða innan fárra daga frá fæðingu.

Duloxetín skal einungis notað á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega hættu fyrir fóstrið. Konum skal ráðlagt að láta lækinn vita ef þær verða þungaðar eða hafa í hyggju að verða þungaðar meðan á meðferð stendur.

Brjóstagjöf

Duloxetín skilst lítillega út í brjóstamjólki manna, þetta er byggt á rannsókn á 6 mjólkandi konum sem ekki voru með barn sitt á brjósti. Áætlaður daglegur skammtur ungbarnsins er u.þ.b. 0,14% af þeim skammti sem móðirin fær ef miðað er við mg/kg (sjá kafla 5.2). Ekki er mælt með notkun duloxetíns meðan á brjóstagjöf stendur vegna þess að öryggi duloxetíns fyrir ungbörn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Duloxetín gæti valdið róandi áhrifum og sundli. Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir róandi áhrifum eða sundli að forðast hugsanleg áhættusöm verk, s.s. akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með duloxetíni voru ógleði, höfuðverkur, munnþurrkur, svefnhöfgi og sundl. Flestar algengustu aukaverkanirnar voru vægar til miðlungs miklar, þær byrjuðu venjulega skömmu eftir upphaf meðferðar og dvínuðu yfirleitt, jafnvel þó meðferð væri haldið áfram.

b. Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið og aukaverkanir sem komu fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu

Tafla 1: Aukaverkanir

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>					
		Barkakýlisbólga			
<i>Ónæmiskerfi</i>					
			Bráðaofnæmisviðbrögð Ofnæmis-sjúkdómur		
<i>Innkirtlar</i>					
			Vanstarfsemi skjaldkirtils		
<i>Efnaskipti og næring</i>					
	Minnkuð matarlyst	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum með sykursýki)	Vessaþurrð Blóðnatríum-lækkun SIADH6		
<i>Gedræn vandamál</i>					
	Svefnleysi, æsingur Minnkuð kynhvöt Kvíði Afbrigðileg fullnæging Óeðlilegir draumar	Sjálfsvígs-hugsanir ^{5,7} Svefntruflanir Tannagnístran Vistarfiring Sinnuleysi	Sjálfsvígs-hegðun ^{5,7} Geðhæð Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði ⁴		
<i>Taugakerfi</i>					
Höfuðverkur Svefnhöfgi	Sundl Svefnhöfgi Skjálfti Náladofi	Vöðvakippir Hvíldaróþol ⁷ Taugaóstyrkur	Serótónínheilke nni ⁶ Krampi ¹		

		Einbeitingarskor tur Breytingar á bragðskyni Hreyfitruflun Fótaóeirð Slæm svefngæði	Skynhreyfi- eirðarleysi ⁶ Utanstrýtu- einkenni ⁶		
<i>Augu</i>					
	Pokusýn	Ljósopsstæring Sjónskerðing	Gláka		
<i>Eyru og völundarhús</i>					
	Eyrnasuð ¹	Svimi Eyrnaverkur			
<i>Hjarta</i>					
	Hjartsláttarónot	Hraðtaktur Hjartsláttar- óregla ofan slegla, aðallega gáttatif			Brodd- þenslu- heilkenni (stress cardiomyo- pathy, Takotsubo cardio- myopathy)
<i>Æðar</i>					
	Hækkaður blóðþrýstingur ³ Roði	Yfirið ² Háþrýstingur ^{3,7} Réttstöðublóð- þrýstingsfall ² Kuldi í útlimum	Lífshættuleg blóðþrýstings- hækkun (hypertensive crisis) ^{3,6}		
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>					
	Geispar	Herpingur í hálsi Blóðnasir	Millivefslungna- sjúkdómur ¹⁰ Rauðkyrninga- lungnabólga		
<i>Meltingarfæri</i>					
Ógleði Munnþurrkur	Hægðatregða, niðurgangur Kviðverkir Uppköst Meltingar- truflanir Vindgangur	Blæðingar í meltingarvegi ⁷ Maga- og garnabólga Ropi Magabólga Kyngingartregða	Munnbólga Blóðhægðir Andremma Smásæ- ristilbólga ⁹		
<i>Lifur og gall</i>					
		Lifrabólga ³ Hækkun lifrarensím (ALT, AST, alkalískur fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabilun ⁶ Gula ⁶		
<i>Húð og undirhúð</i>					

	Aukin svitamyndun Útbrot	Nætursviti Ofsakláði Snertiofnæmi Kaldur sviti Aukið ljósnæmi Tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni ⁶ Ofsabjúgur ⁶ (angioneurotic oedema)	Húðæðabólga	
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>					
	Stoðkerfisverkir Vöðvakrampar	Vöðvastífni Vöðvakippir	Kjálkastjarfi		
<i>Nýru og þvaggfæri</i>					
	Þvagliátstregða Þvagliátatíðni	Þvagteppa Þvagtregða Næturmiga Ofsamiga Minnkað þvaggflæði	Óeðlileg lykt af þvagi		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>					
	Ristruflun Sáðlátstruflanir Seinkun á sáðláti	Blæðing í æxlunarfærum kvenna Truflanir á tíðablæðingum Kynlífsvandamáli Verkur í eistum	Tíðahvarfaeinkeppi Mjólkurflæði Óeðlilega hátt gildi prólaktíns í blóði (Hyperprolactinaemia) Blæðing eftir fæðingu ⁶		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>					
	Dettni ⁸ Þreyta	Brjóstverkur ⁷ Óeðlileg líðan Kuldatilfinning Þorsti Hrollur Slappleiki Hitatilfinning Truflun á göngulagi			
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>					
	Þyngdartap	Þyngdaraukning Hækkaður kreatínfosfó-kínasi í blóði Kalíumhækkun í blóði	Hækkað kólesteról í blóði		

1 Einnig hefur verið greint frá tilfellum af krömpum og eyrnasuði að meðferð lokinni.

2 Greint hefur verið frá réttstöðublóðþrýstingsfalli og yfirliði, sérstaklega við upphaf meðferðar.

3 Sjá kafla 4.4.

4 Greint hefur verið frá tilfellum af árásarhneigð og reiði, einkum við upphaf meðferðar eða eftir að meðferð lýkur.

5 Greint hefur verið frá tilfellum af sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun meðan á duloxetín-meðferð stendur eða stuttu eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

6 Áætluð tíðni út frá aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu sem ekki hafa sést í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

7 Ekki tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu.

8 Dettnei var algengari hjá öldruðum (≥65 ára)

9 Áætluð tíðni, byggð á öllum klínískum rannsóknargögnum.

10. Áætluð tíðni, byggð á klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu.

c. Lýsing á völdum aukaverkunarum

Algengt er að fráhrarfseinkenni komi fram þegar hætt er að nota duloxetín (sérstaklega ef hætt er snögglega). Algengast er að tilkynnt sé um sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofa eða tilfinningu um raflost, sérstaklega í höfði), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafa drauma), þreytu, svefnþrungu, æsing eða kvíða, ógleði og/eða uppköst, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, þirring, niðurgang, ofsvita og svima.

Almennt gildir um SSRI- og SNRI-lyf að þessi einkenni eru væg eða hófleg og skammvinn, hins vegar geta þau verið alvarleg og/eða langvinn hjá sumum sjúklingum. Því er mælt með að minnka skammta smám saman þegar meðferð með duloxetíni er ekki lengur talin nauðsynleg (sjá kafla 4.2 og 4.4). Í 12 vikna upphafsfasa í þremur klínískum rannsóknum á duloxetíni kom fram lítill en tölfræðilega marktæk hækkun á fastandi blóðsykri hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki sem meðhöndlaðir voru með duloxetíni. HbA1c-gildi var stöðugt hjá sjúklingum meðhöndluðum með duloxetíni, sem og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í framlengdum fasa rannsóknanna, sem stóð í allt að 52 vikur, varð hækkun á HbA1c-gildi hjá bæði duloxetínþópnum og þeim sem fengu hefðbundna meðferð, en meðalhækkunin var 0,3% meiri hjá þópnum sem meðhöndlaður var með duloxetíni. Einnig varð smávægileg hækkun á fastandi blóðsykri og heildarkólesteróli hjá sjúklingunum sem fengu duloxetín meðan að þessi gildi voru lítillaga lækkuð hjá þópnum sem fékk hefðbundna meðferð. QT-bil, leiðrétt með tilliti til hjartsláttartíðni, hjá sjúklingum sem fengu duloxetín var ekki frábrugðið því sem sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Enginn klínískt marktækur munur var á QT-, PR-, QRS- eða QTcB-mælingum hjá sjúklingum sem fengu duloxetín og þeim sem fengu lyfleysu.

d. Börn

Alls voru 509 börn á aldrinum 7 til 17 ára með alvarlegt þunglyndi og 241 barn á aldrinum 7 til 17 ára með almenna kvíðaröskun meðhöndluð með duloxetíni í klínískum rannsóknum.

Almennt voru aukaverkanir duloxetíns hjá börnum og unglíngum svipaðar og hjá fullorðnum.

Upphaflega voru samtals 467 börn valin af handahófi til að fá meðferð með duloxetíni í klínískum rannsóknum, eftir 10 vikur höfðu þau lést að meðaltali um 0,1 kg samanborið við 0,9 kg meðalþyngdaraukningu hjá 353 sjúklingum sem fengu lyfleysu. Eftir fjóra til sex mánuði voru sjúklingar yfirleitt komnir í það hundraðshlutamark þyngdar sem búist hafði verið við í upphafi rannsóknarinnar samkvæmt upplýsingum út frá aldri og kyni frá samskonar þýði.

Í rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 9 mánuði sást heildarlækkun að meðaltali um 1% á hundraðshlutamarki (percentile) líkamshæðar (lækkun um 2% hjá börnum (7-11 ára) og hækkun um 0,3% hjá unglíngum (12-17 ára)) hjá börnum sem fengu duloxetínmeðferð (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um tilfelli ofskömmunar, með 5.400 mg skömmum af duloxetíni, hvort sem er eitt sér eða í blöndu með öðrum lyfjum. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í ofskömmunartilvikum í blöndu með öðrum lyfjum, en einnig með duloxetíni einu sér í u.þ.b. 1000 mg skammti. Teikn og einkenni ofskömmunar (duloxetíns eitt sér eða í blöndu með öðrum lyfjum) eru svefnhöfgi, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraðtaktur.

Ekkert sértækt mótefni við duloxetíni er þekkt en ef serótónínheilkenni fylgir má íhuga sértæka meðferð (s.s. með cýpróheptadíni og/eða stjórnun á líkamshita). Halda skal öndunarvegi opnum. Mælt er með vöktun á hjartastarfsemi og lífsmörkum, ásamt viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Magaskolun kemur til greina skömmu eftir inntöku eða hjá sjúklingum með

einkenni. Lyfjakol geta verið gagnleg til að draga úr frásogi. Duloxetín hefur mikið dreifirúmmál og því ólíklegt að notkun þvagræsilyfja, blóðskipti og blóðsíun komi að gagni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur þunglyndislyf. ATC-flokkur: N06AX21.

Verkunarháttur

Duloxetín er blandaður serótónín- (5-HT) og noradrenalín- (NA) endurupptökuhemill. Það hefur veik hamlandi áhrif á endurupptöku dópamíns en enga marktæka sækni í histamínvirka, dópamínvirka, kólínvirka og adrenvirka viðtaka. Hjá dýrum hækkar duloxetín utanfrumugildi serótóníns og noradrenalíns í mismunandi hlutum heilans, háð skömmtum.

Lyfhrif

Duloxetín færði sársaukamörk í nokkrum forklínískum tauga- og bólguverkjálkönum í fyrra horf og deyfði verkjahegðun í líkani af viðvarandi sársauka. Talið er að duloxetín virki á sársauka vegna eflingar á fallandi sársaukahamlandi brautum (descending inhibitory pain pathways) innan miðtaugakerfisins.

Verkun og öryggi

Alvarlegt þunglyndi

Duloxetín var rannsakað í klínískri rannsókn með 3.158 sjúklingum (1.285 sjúklingaár af útsetningu) sem uppfylltu DSM-IV viðmiðun um alvarlegt þunglyndi. Í þremur af þremur slembiröðuðum, tvíblindum, fastskammta samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum göngudeildarsjúklingum með alvarlegt þunglyndi var sýnt fram á virkni duloxetíns í ráðlögðum 60 mg skammti einu sinni á dag. Alls hefur verið sýnt fram á virkni duloxetíns í skömmtum á bilinu 60 til 120 mg á dag í fimm af sjö slembiröðuðum, tvíblindum, fastskammta samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum göngudeildarsjúklingum með alvarlegt þunglyndi. Samanburður á heildarskori á 17-atriða Hamilton þunglyndisskala (HAM-D) (þar með talið bæði tilfinningaleg og líkamleg einkenni þunglyndis) sýndi að duloxetín var tölfræðilega marktækt betra en lyfleysa. Svörunar- og batatíðni var einnig tölfræðilega marktækt hærri með duloxetíni samanborið við lyfleysu. Aðeins lítill hluti sjúklinga sem tók þátt í klínískum lykilrannsóknum hafði alvarlegt þunglyndi (grunnlína HAM-D>25).

Í rannsókn til að skoða fyrirbyggingu á bakslagi var sjúklingum sem svöruðu 12 vikna opinni bráðameðferð með duloxetíni slembiraðað til að fá annað hvort duloxetín 60 mg einu sinni á dag eða lyfleysu sem áframhaldandi meðferð í 6 mánuði. Duloxetín 60 mg einu sinni á dag sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði í samanburði við lyfleysu ($p=0,004$) hvað varðar að mæta helsta mælikvarða verkunar, þ.e. að koma í veg fyrir bakslag, mælt í tíma sem líður að bakslagi. Tíðni bakslaga á 6 mánaða tvíblinda eftirfylgnitímabilinu var 17% fyrir duloxetín og 29% fyrir lyfleysu.

Í 52 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með endurtekið alvarlegt þunglyndi voru þeir sem fengu meðferð með duloxetíni marktækt lengur einkennalausir ($p<0,001$) en þeir sem fengu lyfleysu. Allir sjúklingarnir höfðu áður svarað duloxetíni í opinni duloxetínmeðferð (28 til 34 vikur) í skammti á bilinu 60 til 120 mg/dag. Í 52 vikna tvíblindu samanburðarrannsókninni með lyfleysu fengu 14,4% sjúklinga á meðferð með duloxetíni aftur einkenni þunglyndis og 33,1% sjúklinganna sem fengu lyfleysu ($p<0,001$).

Ahrif 60 mg af duloxetíni einu sinni á dag hjá öldruðum þunglyndum sjúklingum (≥ 65 ára) voru skoðuð sérstaklega í rannsókn sem sýndi tölfræðilega marktæka lækkun á HAMD17 skori hjá sjúklingum sem fengu duloxetín samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. 60 mg af duloxetíni einu sinni á dag þóldist álíka vel hjá öldruðum og hjá yngri fullorðnum sjúklingum. Hins vegar eru takmarkaðar upplýsingar til um notkun lyfsins í hámarksskömmtum (120 mg á dag) hjá öldruðum og því skulu aldrið meðhöndlaðir með varúð.

Almenn kvíðaröskun

Duloxetín sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði umfram lyfleysu í fimm af fimm rannsóknum, þar af voru fjórar slembiraðaðar, tvíblindar, samanburðarrannsóknir með lyfleysu í bráðafasa og ein rannsókn til að skoða fyrirbyggingu á bakslagi hjá fullorðnum sjúklingum með almenna kvíðaröskun. Duloxetín sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði umfram lyfleysu metið út frá bata samkvæmt HAM-A kvarða (Hamilton Anxiety Scale) og SDS-kvarða (Sheehan Disability Scale). Svörun og hlutfall sjúkdómshléa var hærra hjá duloxetíni samanborið við lyfleysu. Samkvæmt heildarstigafjölda HAM-A kvarðans var verkun duloxetíns og venlafaxíns sambærileg hvað varðar bata.

Í rannsókn til að skoða fyrirbyggingu á bakslagi var sjúklingum sem svöruðu 6 mánaða opinni bráðameðferð með duloxetíni slembiraðað til að fá annað hvort duloxetín eða lyfleysu sem áframhaldandi meðferð í 6 mánuði. Duloxetín 60 til 120 mg einu sinni á dag sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði í samanburði við lyfleysu ($p < 0,001$) hvað varðar að koma í veg fyrir bakslag, mælt í tíma sem líður að bakslagi. Tíðni bakslaga á 6 mánaða tvíblindra eftirfylgnitímabilinu var 14% fyrir duloxetín og 42% fyrir lyfleysu.

Virgni duloxetíns 30-120 mg (breytilegir skammtar) einu sinni á dag hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára) með almenna kvíðaröskun var metin í rannsókn sem sýndi tölfræðilega marktækt betra heildarskor á HAM-A kvarðanum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með duloxetíni samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Virkni og öryggi duloxetíns 30-120 mg einu sinni á dag hjá öldruðum sjúklingum með almenna kvíðaröskun var svipuð og sést hefur í rannsóknum á yngri fullorðnum sjúklingum. Hins vegar eru takmarkaðar upplýsingar til um notkun lyfsins í hámarksskömmtum (120 mg á dag) hjá öldruðum og því skal gæta varúðar þegar öldruðum er gefinn slíkur skammtur.

Útlægir taugaverkir vegna sykursýki

Virgni duloxetíns sem meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki var metin í tveimur slembiröðuðum 12 vikna tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og föstum skammti hjá fullorðnum (22 til 88 ára) sem höfðu haft taugaverki vegna sykursýki í að lágmarki 6 mánuði. Sjúklingar sem uppfylltu sjúkdómsskilyrði fyrir alvarlega þunglyndisröskun voru útilokaðir frá þessum rannsóknum.

Helsti mælikvarði verkunar var meðalsársauki á sólarhring yfir vikutímabil samkvæmt 11-stiga Likert-kvarða sem sjúklingar skráðu daglega niður.

Í báðum rannsóknunum dró duloxetín, 60 mg einu sinni eða tvisvar sinnum á dag marktækt úr sársauka samanborið við lyfleysu. Hjá sumum sjúklingum komu áhrifin fram á fyrstu viku meðferðar. Ekki var marktækur munur á meðalframförum milli meðferðararmanna tveggja. Hjá um 65% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með duloxetíni minnkaði sársauki um að minnsta kosti 30%, samanborið við hjá 40% þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hlutfall sjúklinga sem greindu frá því að sársauki hefði minnkað um að minnsta kosti 50% voru 50% (duloxetín) og 26% (lyfleysa). Klínísk svörunartíðni (sársauki minnkar um 50% eða meira) var sundurliðuð eftir því hvort sjúklingar upplifðu svefnhöfga meðan á meðferð stóð eða ekki. Hjá sjúklingum sem ekki upplifðu svefnhöfga var klínísk svörunartíðni 47% (duloxetín) og 27% (lyfleysa.) Hjá sjúklingum sem upplifðu svefnhöfga var klínísk svörunartíðni 60% (duloxetín) og 30% (lyfleysa.) Sjúklingar sem upplifðu ekki að sársauki minnkaði um 30% innan 60 daga frá upphafi meðferðar voru ólíklegir til að ná þeim árangri með frekari meðferð.

Í opinni langtímarannsókn án samanburðar var verkjastillingu sjúklinga sem svöruðu 8 vikna bráðameðferð með duloxetíni, 60 mg einu sinni á dag, viðhaldið í 6 mánuði til viðbótar samkvæmt BPI (Brief Pain Inventory) sem mælir meðaltalssársauka yfir 24 klukkustundir.

Börn

Duloxetín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum undir 7 ára aldri.

Tvær slembiraðaðar, tvíblindar, samhlíða klínískar rannsóknir voru gerðar hjá 800 sjúklingum á aldrinum 7 til 17 ára með alvarlegt þunglyndi (sjá kafla 4.2). Í þessum tveimur rannsóknum var 10 vikna bráða samanburðarfasa með lyfleysu og virkri meðferð (fluoxetín) en síðan tók við sex mánaða virk samanburðarframhaldsmeðferð. Hvorki duloxetín-armurinn (30-120 mg) né virki samanburðararmurinn (fluoxetín 20-40 mg) var marktækt frábrugðinn lyfleysu varðandi breytingu á heildarstigum CDRS-R skala (Children's Depression Rating Scale-Revised) frá upphafgildum að endapunkti. Fleiri sjúklingar hættu meðferð vegna aukaverkana í hópnum sem tók duloxetín í samanburði við hópinn sem var meðhöndlaður með fluoxetíni, einkum vegna ógleði. Í 10 vikna bráða meðferðarhlutanum var tilkynnt um sjálfsvígshæðun (duloxetín 0/333 [0%], fluoxetín 2/225 [0,9%], lyfleysa 1/220 [0,5%]). Á þeim 36 vikum sem rannsóknin stóð yfir upplifðu 6 af 333 sjúklingum sem

fengu duloxetín sjálfsvígshegðun og 3 af 225 sjúklingum sem fengu fluoxetín (leiðrétt tíðni útsetningar var 0,039 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir duloxetín og 0,026 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir fluoxetín). Að auki upplifði einn sjúklingur sem fékk duloxetín eftir að hafa verið á lyfleysu sjálfsvígshegðun meðan á meðferð með duloxetíni stóð.

Slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð hjá 272 sjúklingum á aldrinum 7-17 ára með almenna kvíðaröskun. Rannsóknin var fólgin í 10 vikna bráðahluta með samanburði við lyfleysu, sem fylgt var eftir með 18 vikna framhaldsmeðferð. Í rannsókninni var notuð sveigjanleg meðferðaráætlun til að unnt væri að auka skammta hægt úr 30 mg einu sinni á dag í stærri skammta (að hámarki 120 mg einu sinni á dag). Tölfræðilega marktækt meiri bati sást á einkennum almennrar kvíðaröskunar hjá þeim sem fengu meðferð með duloxetíni, mælt með PARS-kvarða fyrir almenna kvíðaröskun (meðalmunur meðferðar með duloxetíni og lyfleysu var 2,7 stig [95% öryggismörk 1,3 - 4,0]), eftir 10 vikna meðferð. Viðhaldsáhrif hafa ekki verið metin. Ekki sást tölfræðilega marktækur munur á því hversu margir hættu þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana meðan á 10 vikna bráðahluta rannsóknarinnar stóð, milli hópanna sem fengu annars vegar duloxetín og hins vegar lyfleysu. Hjá tveimur sjúklingum sem skiptu úr lyfleysu í duloxetín eftir bráðahluta rannsóknarinnar varð vart við sjálfsvígshegðun meðan þeir tóku duloxetín í framhaldshluta rannsóknarinnar. Niðurstaða hvað varðar heildarávinning/-áhættu hjá þessum aldurshópi liggur ekki fyrir (sjá einnig kafla 4.2 og 4.8).

Ein rannsókn hefur verið gerð hjá börnum með heilkenni vefjagigtar barna og ungmenna (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS), þar sem hópurinn sem fékk meðferð með duloxetíni var ekki frábrugðinn hópnunum sem fékk lyfleysu hvað varðar aðalmælikvarða á verkun. Því eru engar sannanir fyrir því að lyfið verki á sjúklinga á barnsaldri. Slembiraðaða, tvíblinda rannsóknin á samhliða hópum, með samanburði á duloxetíni og lyfleysu, var gerð hjá 184 unglíngum á aldrinum 13 til 18 ára (meðalaldur 15,53 ár) með heilkenni vefjagigtar barna og ungmenna. Í rannsókninni var 13 vikna tvíblint tímabil, þar sem sjúklingum var slembiraðað til að fá duloxetín 30 mg/60 mg eða lyfleysu einu sinni á dag. Duloxetín sýndi ekki virkni við að draga úr verkjum samkvæmt aðalmælikvarðanum, sem var meðalstigafjöldi á BPI-verkjakvarðanum (Brief Pain Inventory): meðalbreyting á stigum á BPI-kvarðanum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 13, samkvæmt aðferð minnstu kvaðrata (least squares) var -0,97 í hópnunum sem fékk lyfleysu en -1,62 í hópnunum sem fékk duloxetín 30 mg/60 mg ($p = 0,052$). Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi öryggi voru í samræmi við þekkt öryggissnið duloxetíns.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á duloxetíni hjá öllum undirhópum barna með alvarlega þunglyndisröskun, útlæga taugaverki vegna sykursýki og almenna kvíðaröskun. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Duloxetín er gefið sem ein handhverfa. Duloxetín umbrotnar mikið fyrir tilstilli oxunarensíma (CYP1A2 og fjölforma CYP2D6) og síðan samtengt. Einstaklingsbundin lyfjahvörf duloxetíns eru mjög breytileg (almennt 50-60%), að hluta til vegna kyns, aldurs, reykinga og mismunandi umbrotsvirkni CYP2D6.

Frásog

Duloxetín frásogast vel eftir inntöku með C_{max} 6 tímum eftir inntöku. Nýting duloxetíns eftir inntöku (absolute oral bioavailability) er á bilinu 32% til 80% (meðaltal 50%).

Matur lengir tímann sem tekur að ná hámarksþétni úr 6 í 10 klst. og minnkar frásog lítilllega (um 11%). Þessar breytingar hafa enga klínísku þýðingu.

Dreifing

Duloxetín er um það bil 96% bundið plasmapróteinum. Duloxetín binst bæði albúminu og alfa-1 sýruglúkópróteini. Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hefur engin áhrif á próteinbindingu.

Umbrot

Duloxetín er mikið umbrotið og umbrotsefnin eru að mestu skilin út með þvagi. Bæði CYP450-2D6 og CYP1A2 hvetja myndun tveggja meginumbrotsefnanna, sem eru glúkúróníðsamtengingar af 4-hýdroxýduloxetíni og súlfatsamtengingar af 5-hýdroxý 6-metoxýduloxetíni. Umbrotsefni duloxetíns í blóði eru talin lyfjafræðilega óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsóknum. Lyfjahvörf duloxetíns hjá sjúklingum með litla umbrotsvirkni CYP2D6 hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að plasmagildi duloxetíns séu hærrí hjá þessum sjúklingum.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs duloxetíns eftir inntöku er á bilinu 8 til 17 klst. (meðaltal 12 klst.). Eftir gjöf í æð er plasmaúthreinsun duloxetíns á bilinu 22 l/klst. til 46 l/klst. (meðaltal 36 l/klst.). Eftir inntöku er greinanleg plasmaúthreinsun duloxetíns á bilinu 33 til 261 l/klst. (meðaltal 101 l/klst.).

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn: Sýnt hefur verið fram á mismunandi lyfjahvörf hjá körlum og konum (greinanleg plasmaúthreinsun er u.þ.b. 50% minni í konum). Vegna skörunar á úthreinsun réttlæta mismunandi lyfjahvörf kynjanna ekki tillögu um að nota minni skammta fyrir konur.

Aldur: Sýnt hefur verið fram á mun á lyfjahvörfum hjá ungum og öldruðum (≥ 65 ára) konum (AUC er um 25% stærra og helmingunartími er um 25% lengri hjá öldruðum), þó er hann ekki nægjanlegur til að réttlæta skammtaáðlögun. Almenn er ráðlagt að gæta varúðar við meðhöndlun aldraðra (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi: Hjá sjúklingum í skilun með nýrnasjúkdóm á lokastigi voru C_{max} og AUC gildi duloxetíns tvöfalt hærrí samanborið við heilbrigða einstaklinga. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf duloxetíns hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi: Miðlungs alvarlegur lifrarsjúkdómur (Child Pugh flokkur B) hefur áhrif á lyfjahvörf duloxetíns. Greinanleg plasmaúthreinsun duloxetíns var 79% minni, greinanlegur helmingunartími útskilnaðar 2,3 sinnum lengri og AUC var 3,7 sinnum meira hjá sjúklingum með miðlungs alvarlegan lifrarsjúkdóm samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf duloxetíns og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með vægt eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Mæður með barn á brjósti: Dreifing og brotthvarf duloxetíns var rannsakað hjá 6 konum með börn á brjósti þar sem að minnsta kosti 12 vikur voru liðnar frá fæðingu. Duloxetín finnst í brjóstamjólk og stöðug þéttni í brjóstamjólk er um fjórðungur þess sem finnst í plasma. Magn duloxetíns í brjóstamjólk er u.þ.b. 7 míkróg/dag þegar 40 mg eru tekin tvisvar sinnum á dag. Brjóstagjöf hafði ekki áhrif á lyfjahvörf duloxetíns.

Börn: Lyfjahvörf duloxetíns hjá sjúklingum á aldrinum 7 til 17 ára með alvarlegt þunglyndi, sem fengu 20 til 120 mg einu sinni á dag voru ákvörðuð með greiningu á líkani þýðis (population modelling analyses) byggt á gögnum úr þremur rannsóknum. Líkanið áætlaði að þéttni duloxetíns við jafnvægi í plasma hjá börnum væri að mestu leiti innan þétt nibils sem kemur fram hjá fullorðnum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Duloxetín olli ekki skemmdum á erfðæfni í hefðbundnum rannsóknum og var ekki krabbameinsvaldandi í rottum. Fjölkjarnafrumur fundust í lifur án annarra vefjameinafræðilegra breytinga í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Undirliggjandi verkunarháttur og klínískt gildi er óþekkt. Kvenkyns mýs sem fengu duloxetín í 2 ár höfðu hækkað nýgengi lifrarfrumukirtilsæxlis og krabbameins í lifur, en eingöngu við stóra skammta (144 mg/kg/dag) og voru æxlin talin stafa af virkjun á ensímum í frymisögnum lifrarfruma. Þýðing þessara gagna fyrir menn er óþekkt. Kvenkyns rottur sem fengu duloxetín (45 mg/kg/dag) fyrir mökun, á mökunartíma og snemma á meðgöngu borðuðu minna á meðgöngu og voru léttari. Ennfremur varð röskun á tíðahring, þær eignuðust færri lifandi unga með minni lífslíkur, og ungarnir uxu hægar við altæka útsetningu og minnst við hámarks klíniska útsetningu (AUC). Í rannsókn á eitruverkun á fósturvísu hjá kaninum

fannst aukin tíðni vansköpunar í hjarta- og æðakerfi og í beinum við altæka útsetningu sem var minni en mesta klíníska útsetning (AUC). Engar vanskapanir sáust í annarri rannsókn þar sem verið var að rannsaka stærri skammta af öðru salti af duloxetíni. Rannsóknir á eiturverkunum hjá rottum fyrir og eftir got sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við útsetningu minni en mesta klíníska útsetning (AUC).

Rannsóknir á ungum rottum sýna skammvinn áhrif á taugaatferli ásamt verulega minnkaðri líkamsþyngd og fæðuinntöku, virkjun lifrarensíma og frymisbólumyndun (vacuolation) í lifrarfrumum við 45 mg/kg/dag. Almenn eitrunaráhrif duloxetíns hjá ungum rottum voru svipuð og hjá fullorðnum rottum. Gildið þar sem engar aukaverkanir sáust var áætlað 20 mg/kg/dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

- **Innihald hylkis:**

- sykurlur
- metakrýlsýra-etylakrýlat samfjölíða (1:1) dreifilausn 30% (Eudragit L30D55)
- hýprómellósi
- súkrósi
- vatnsfrí kísilkvoða
- talkúm
- þríetylísítrat
- Plasacrýl T20 (glýserýlmónósterat, tríetylísítrat, pólýsorbát 80, vatn)

- **Hylkisskel:**

- 30 mg hylki:
 - títantvíoxíð (E171)
 - gelatín
 - FD&C Blue 2
 - vatn
- 60 mg hylki:
 - títantvíoxíð (E171)
 - gelatín
 - FD&C Blue 2
 - gult járnoxíð (E172)
 - vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ál/álþynnupakkning

Geymið við lægri hita en 30°C.

PVC/PCTFE gegnsæ álþynna

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/ PCTFE gegnsæ álþynna og ál/álþynnupakkning

Duloxetine Medical Valley 30 mg magasýrupolin hörð hylki eru fáanleg í öskju með 7, 10, 28, 30, 56, 84, 98, 100 og 500 hylkjum.

Duloxetine Medical Valley 60 mg magasýrupolin hörð hylki eru fáanleg í öskju með 7, 10, 28, 30, 56, 84, 98, 100 og 500 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/17/091/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. nóvember 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. september 2024.