

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Duloxetin W&H 30 mg magasýrupolin hörð hylki.
Duloxetin W&H 60 mg magasýrupolin hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Duloxetin W&H 30 mg

Hvert hylki inniheldur 30 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hylki inniheldur um það bil 63,7 mg súkrósa.

Duloxetin W&H 60 mg

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hylki inniheldur um það bil 127,4 mg súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýrupolið hart hylki.

Duloxetin W&H 30 mg

Um það bil 15 mm áletruð (lok “E”/botn “127”), ógegnsæ hvít hylki með ógegnsæju bláu loki.

Duloxetin W&H 60 mg

Um það bil 19 mm áletruð (lok “E”/botn “129”), ógegnsæ græn hylki með ógegnsæju bláu loki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar á alvarlegu þunglyndi

Til meðferðar á útlægum taugaverkjum vegna sykursýki.

Til meðferðar á almennri kvíðaröskun.

Duloxetin W&H er ætlað fullorðnum.

Sjá frekari upplýsingar í kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Alvarlegt þunglyndi

Ráðlagður upphafsskammtur og viðhaldsskammtur er 60 mg einu sinni á dag án tillits til máltíða.

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 hærri 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 duloxetinmeðferð og hafa sögu um endurteknar þunglyndislotur á að hafa í huga frekari langtímameðferð með skömmtunum 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 ofan).

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 þolanleika.

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 án tillits til máltíða. Skammtar yfir 60 mg einu sinni á dag, upp að hámarksskammti 120 mg á dag gefið í jöfnum skömmtum hafa verið metnir með tilliti til öryggis í klínískum rannsóknum. Mikill einstaklingsmunur er á plasmabéttni duloxetins (sjá kafla 5.2). Því gætu sjúklingar með ófullnægjandi svörun á 60 mg 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 meðhöndlaðir með varúð eins og við á um önnur lyf, sérstaklega með Duloxetin W&H 120 mg/dag vegna þess að takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun lyfsins við alvarlegu þunglyndi og almennri kvíðaröskun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifr starfsemi

Duloxetin W&H má ekki að gefa sjúklingum með lifrarsjúkdóm með skertri lifr starfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 80 ml/mín.). Ekki má gefa sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.; sjá kafla 4.3) Duloxetin W&H.

Börn

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

Öryggi og verkun duloxetins í meðferð við almennri kvíðaröskun hjá börnum á aldrinum 7-17 ára liggur ekki fyrir. Tiltækum upplýsingum er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Öryggi og verkun duloxetins í meðferð við útlægum taugaverkjum vegna sykursýki hefur ekki verið rannsakað. Engin gögn eru fyrirleggjandi.

Meðferð hætt

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar meðferð með Duloxetin W&H er hætt, skal skammturinn minnkaður hægt og rólega á einum til tveimur vikum til þess 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 áfram meðferð á sama skammti og ávísað var áður. Í framhaldi af því getur lækurinn haldið áfram að minnka skammtinn en mun hæggar en áður.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

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

Duloxetin W&H á ekki nota samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamínóoxidasahemlum (MAO-hemlum) (sjá kafla 4.5).

Lifransjúkdómur með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki á að nota Duloxetin W&H samhliða fluvoxamini, ciprofloxacini eða enoxacini (þ.e. virkum CYP1A2 hemlum) því það veldur hækkaðri plasmabéttni duloxetins (sjá kafla 4.5).

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

Ekki má hefja meðferð með Duloxetin W&H hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á vegna hugsanlegrar hættu á hættulegri blóðþrýstingshækkun hjá sjúklingunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðhæð og krampar

Duloxetin W&H skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðhæð eða sem hafa greinst með geðhrarfásýki og/eða krampa.

Ljósopsstæring

Ljósopsstæringu hefur verið lýst og tengd við duloxetin, því á að ávísa Duloxetin W&H með varúð hjá sjúklingum með hækkadan augnþrýsting eða með þekktu hættu á bráðri þrönghornsgláku.

Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni

Hjá sumum sjúklingum hefur duloxetin verið tengt hækkun á blóðþrýstingi og klínískt marktækum háþrýstingi. Þetta getur verið vegna noraðrenvirka áhrifa duloxetins. Greint hefur verið frá tilfellum af hættulegri blóðþrýstingshækkun með duloxetini, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru með háþrýsting fyrir meðferð. Þar af leiðandi er ráðlagt að fylgjast með blóðþrýstingi sérstaklega á fyrsta mánuði meðferðar hjá sjúklingum með þekktan háþrýsting og/eða aðra hjartasjúkdóma. Nota skal duloxetin með varúð ef aukin hjartsláttartíðni eða hækkadur blóðþrýstingur gæti stofnað ástandi sjúklings í hættu. Einnig skal nota duloxetin með varúð með öðrum lyfjum sem geta skert umbrot þess (sjá kafla 4.5). Íhuga skal annaðhvort minnkun skammta eða smám saman hætta meðferð ef sjúklingar finna fyrir viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á duloxetinmeðferð stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á skal ekki hefja meðferð með duloxetini (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Plasmabéttni duloxetins hækkar hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi sem krefst blóðskilunar (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.3 um sjúklinga með mikið skerta nýrnastarfsemi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 um sjúklinga með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Serótónínheilkenni/illkynja sefunarheilkenni

Eins og með öðrum serótónvirkum efnum, getur serótónínheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), sem er lífshættulegt ástand, komið fyrir við meðferð með duloxetíni, einkum við samhliðameðferð með öðrum serótónvirkum efnum (þ.m.t. SSRI-lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum, búprenorfíni eða triptönum), efnum sem skerða umbrot serótóníns eins og MAO-hemlum, eða með sefandi lyfjum eða öðrum dópamínblökkum sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta komið fram sem breytingar á geði (t.d. æsingur, ofskynjun, dá), einkenni frá sjálfvirka taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), tauga- og vöðvafrávik (t.d. ofviðbrögð, vanhnutun (incoordination)) 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 flökti lífsmarka og breytingum á andlegu ástandi.

Ef klínísk stoð er fyrir samhliðameðferð með duloxetíni og öðrum serótónvirkum/sefandi efnum sem geta haft áhrif á serótónvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi, er ráðlegt að fylgjast vel með sjúklingunum, einkum í upphafi meðferðar og ef skammtar eru auknir.

Jóhannesarjurt

Tíðni aukaverkana getur aukist ef Duloxetin W&H er notað samhliða náttúruyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Sjálfsvíg

Alvarlegt þunglyndi og almenn kvíðaröskun: Þunglyndi er tengt aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi áhætta er til staðar uns marktækur bati fæst. Fylgjast skal náið með sjúklingum uns bati fæst, því ekki er víst að batamerki sjáiist á fyrstu vikum meðferðar. Almenn klínísk reynsla er að sjálfsvígshættan geti aukist á fyrstu batastigum.

Aðrir geðsjúkdómar sem Duloxetin W&H er ávísað við geta einnig átt þátt í aukinni hættu á sjálfsvígstengdum atvikum. Að auki geta þessir sjúkdómar verið til staðar ásamt alvarlegu þunglyndi. Sömu varúðarráðstöfunum á því að fylgja þegar sjúklingar með alvarlegt þunglyndi eru meðhöndlaðir og þegar sjúklingar með aðra geðsjúkdóma eru meðhöndlaðir.

Þekkt er að sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeim sem hafa verulegar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð er hafin er mun hættara við sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígshögðun og þess vegna skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á gögnum úr klínískum lyfleysusamanburðarrannsóknum 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.

Dæmi eru um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstærferli meðan á duloxetinmeðferð stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sérstaklega þeim sem eru í sérstakri áhættu, einkum í upphafi meðferðar og ef skömmtum er breytt. Aðvara skal sjúklinga (og aðstandendur sjúklinga) um þörf á að fylgjast með hvort klínískt ástand versni, hvort um er að ræða sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir og fylgjast með óvanalegum breytingum á hegðan og að leita lækniástoðar samstundis ef þessi einkenni koma fram.

Útlægir taugaverkir vegna sykursýki: Eins og við á um önnur lyf með svipuð lyfjafræðileg áhrif (þunglyndislyf), eru einstaka dæmi um sjálfsvígshugmyndir og sjálfvígstilburði meðan á duloxetinmeðferð stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt. Sjá upplýsingar hér að ofan um áhættuþætti sem tengjast sjálfsmorðstillhneigingum í þunglyndi. Læknar skulu hvetja sjúklinga til að tilkynna um allar bölsýnishugsanir eða vanlíðan.

Notkun hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri

Ekki á að nota Duloxetin W&H til að meðhöndla börn og unglíngum undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðan (tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árásarhneigð, mótþrói og reiði) komu oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglíngum sem voru meðhöndluð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið að meðhöndla, byggt á klínískri þörf, þarf að fylgjast vandlega með því hvort sjálfsvígseinkenni koma fram hjá sjúklingnum (sjá kafla 5.1). Að auki skortir langtíma upplýsingar um öryggi hjá börnum og unglíngum á vöxt, þroska og vitsmuna og atferlisþroska (sjá kafla 4.8).

Blæðingar

Lýst hefur verið óeðlilegum blæðingum eins og flekkblæðingum, vefjablæðingum (purpura) og blæðingum í maga og görnum hjá sérhæfðum serótónínendurupptökuhæmlum (SSRI) og serótónín-/noradrenalinendurupptökuhæmlum (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. NSAIDs eða asetýlsalisílsýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneigingu til blæðinga.

Natríumlækkun í blóði

Tilkynnt hefur verið um tilfelli natríumlækkunar í blóði þegar duloxetin er gefið, þar með talin tilfelli með natríumgildi í sermi undir 110 mmól/l. Natríumlækkunin gæti verið vegna truflunar á seytingu þvagstemma vaka (SIADH). Flest tilfelli natríumlækkunar komu fram hjá öldruðum sjúklingum sérstaklega í tengslum við nýlega sögu eða sjúkdóma sem leiða til breytinga á vökvajafnvægi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á natríumlækkun í blóði; eins og aldraðir, sjúklingar með skorpulífur eða vessaþurrð og sjúklingar á þvagræsilyfjameðferð.

Meðferð hætt

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er stöðvuð skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum fengu u.þ.b. 45% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með duloxetini og 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu aukaverkanir þegar meðferð var hætt skyndilega. Hættan á fráhvarfseinkennum sem sjást hjá SSRI- og SNRI-lyfjum geta verið háð mörgum þáttum, þ.á m. lengd og skammti meðferðar og hraða skammtalækkunar. Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp í kafla 4.8. Almenn eru þessi einkenni væg eða hófleg, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum allveruleg. Þau eiga sér yfirleitt stað á fyrstu dögnum eftir að meðferð er hætt, en örsjaldan hefur verið greint frá slíkum einkennum hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt að taka skammt. Almenn séð eru þessi einkenni skammvinn og ganga venjulega til baka innan 2 vikna, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum einstaklingum (2-3 mánuði eða lengur). Þess vegna er mælt með því að þegar hætt er á duloxetinmeðferð sé það gert hægt og rólega á tímabili sem spanni ekki minna en 2 vikur, allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun duloxetin 120 mg hjá öldruðum sjúklingum með alvarlega þunglyndisröskun og almenna kvíðaröskun. Þess vegna skal gæta varúðar þegar aldraðir eru meðhöndlaðir með hámarksskömmtum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hvíldaróþol/skynhreyfiefirðarleysi

Notkun duloxetins hefur verið tengd myndun hvíldaróþols, sem einkennist af huglægu óþægilegu eða tilfinnanlegu eirðarleysi og þörf á hreyfingu og einnig oft vangetu til þess að standa eða sitja kyrr. Þetta á sér oftast stað á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að auka skammta hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni.

Lyf sem innihalda duloxetin

Mismunandi lyf sem innihalda duloxetin eru fánleg við mismunandi ábendingum (meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki, alvarlegu þunglyndi, almennri kvíðaröskun og áreynsluþvagleka). Forðast skal samhliðanotkun á fleiri en einu þessara lyfja.

Lifrabólga/Aukin lifrarensím

Greint hefur verið frá lifrarskaða við notkun duloxetins (sjá kafla 4.8), þar með talið verulegri hækkun á lifrarensímum (>10 sinnum eðlileg efri mörk), lifrabólgu og gulu. Flest tilvikin áttu sér stað á fyrstu mánuðum meðferðar. Mynstur lifrarskemmdanna var aðallega innan lifrarfrumnanna. Nota skal duloxetin með varúð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem tengjast 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

Duloxetin W&H hörð sýrupolin hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæft arfgengt frúktósa óþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-isomaltasa 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

Monóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar): Vegna hættu á serótónínheilkenni skal ekki nota duloxetin samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum MAO-hemlum eða innan minnst 14 dögum frá því að meðferð með MAO-hemlum var hætt. Miðað við helmingunartíma duloxetins skulu líða minnst 5 dagar frá því að meðferð með Duloxetin W&H var hætt áður en meðferð með MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliðanotkun á Duloxetin W&H og sérhæfðum, afturkræfum MAO-hemlum eins og moclobemíði (sjá kafla 4.4). Sýklalyfið linezolíð er afturkræfur ósérhæfður MAO-hemill og á ekki að gefa sjúklingum sem fá meðferð með Duloxetin W&H (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hamla CYP1A2: Vegna þess að CYP1A2 tekur þátt í umbrotum duloxetins, er líklegt að samhliða- notkun duloxetins með öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetins. Fluvoxamin (100 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP1A2 hemill, lækkaði greinanlega plasmaúthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og 6 faldaði AUC_{0-t}. Því á ekki að gefa Duloxetin W&H samhliða öflugum CYP1A2 hemlum eins og fluvoxamini (sjá kafla 4.3).

Lyf sem verka á miðtaugakerfið: Áhættan af gjöf duloxetins samhliða öðrum lyfjum með verkun á miðtaugakerfið hefur ekki verið metin kerfisbundið nema eins og lýst er í þessum kafla. Þar af leiðandi skal gæta varúðar þegar Duloxetin W&H er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið þar með talið áfengi og róandi lyf (t.d. benzodiazepinlyf, morfíník lyf, sefandi lyf, phenobarbital, andhistamín með róandi verkun).

Serótónvirk efni: Mjög sjaldgæf tilvik eru um serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI-/SNRI- lyf samhliða serótónvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef Duloxetin W&H er gefið samhliða serótónvirkum efnum eins og SSRI-lyfjum, SNRI-lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eins og clomipramini og amitriptylini, MAO-hemlum eins og moclobemíði eða linezolíði, triptanlyfjum, búprenrofíni, tramadóli eða petidíni, jóhannesarjurt (Hypericum perforatum) og tryptophani (sjá kafla 4.4).

Áhrif duloxetins á önnur lyf

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

Lyf umbrotin af CYP2D6: Duloxetin er miðlungs öflugur CYP2D6 hemill. Þegar duloxetin var gefið í 60 mg skammti tvisvar á dag með stökum skammti af desipramíni, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst AUC desipramíns þrefalt. Samhliðagjöf duloxetins (40 mg tvisvar á dag) eykur jafnvægis AUC tolterodins (2 mg tvisvar á dag) um 71% en hefur ekki áhrif á lyfjahvörf virka 5-hydroxy-umbrotsefnisins og ekki er mælt með skammtaölgun. Ef Duloxetin W&H er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidón, þríhringlaga þunglyndislyf [TCAs] svo sem nortriptylín, amitriptylín og ímipramín) skal það gert með varúð sérstaklega ef þau eru með þröngan lækningalegan stuðul (svo sem flekainíð, própafenón og metóprólól).

Getnaðarvarnartöflur og aðrir sterar: Niðurstöður *in vitro* rannsókna sýna að duloxetin virkjar ekki ensímvirgni CYP3A. Sérstakar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfjanna hafa ekki verið framkvæmdar.

Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf: Gæta skal varúðar þegar duloxetin er notað samhliða segavarnarlyfjum til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyfjum vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á blæðingum sem rekja má til milliverkunar. Hækkar á INR (*International Normalized Ratio*) gildum hafa komið fram þegar sjúklingum er gefið duloxetin samhliða warfaríni. Samhliða notkun duloxetins og warfaríns við stöðugt ástand í heilbrigðum einstaklingum í klínískri lyfjafræðirannsókn sýndi hins vegar ekki fram á marktæka breytingu á INR frá grunnlínu eða á lyfjahvörfum R- eða S- warfaríns.

Áhrif annarra lyfja á duloxetin

Sýrubindandi lyf og H2 blokkar: Samhliðagjöf duloxetins og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum eða með famotidini hafi engin marktæk áhrif á frásogshraða eða magn duloxetins sem frásogaðist eftir inntöku 40 mg skammts.

Lyf sem virkja CYP1A2: Þýðisgreining á lyfjahvörfum hafa sýnt að reykingamenn hafa næstum 50% lægri duloxetinþéttni í plasma samanborið við þá sem reykja ekki.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Í dýratilraunum hafði duloxetin ekki áhrif á frjósemi karla, augljós áhrif á konur komu aðeins fram eftir skammta sem leiddu til eiturvekana á móður.

Meðganga

Dýraránnsóknir hafa sýnt skaðleg áhrif á frjósemi við altæka útsetningu duloxetins (AUC) sem var lægra en mesta klíníska útsetningin (sjá kafla 5.3).

Tvær stórar áhorfsránnsóknir 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, geta aukið áhættu á þrálátum lungnaháþrýstingi hjá nýfæddum börnum (PPHN). Þó svo að engar rannsóknir hafi kannað tengsl PPHN við SNRI lyf, er ekki hægt að útiloka þessa áhættu með duloxetini þegar tekið er tillit til sambærilegrar verkunar lyfsins (serótónínendurupptökuhemill).

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

Aðeins á að nota Duloxetin W&H á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstur. Konum skal ráðlagt að láta lækinn vita ef þær verða þunguðar eða hafa í hyggju að verða þunguðar meðan á meðferð stendur.

Brjóstgjöf

Duloxetin skilst mjög lítillega út í brjóstamjólki manna, þetta er byggt á rannsóknum á 6 mjólkurmyndandi sjúklingum, sem ekki voru með barn á brjósti. Áætlaður daglegur skammtur ungbarnsins á grundvelli mg/kg er u.þ.b. 0,14% af þeim skammti sem móðirin fær (sjá kafla 5.2). Ekki er mælt með notkun Duloxetin W&H meðan á brjóstgjöf stendur yfir vegna þess að örugg notkun duloxetins hjá ungbörnum 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. Duloxetin W&H gæti valdið róandi áhrifum og sundli. Leiðbeina skal sjúklingum um að ef þeir finna fyrir róandi áhrifum eða sundli skulu þeir forðast athafnir sem gætu reynst hættulegar, svo sem að aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem vart varð við hjá sjúklingum á duloxetinmeðferð voru ógleði, höfuðverkur, munnþurrkur, svefnhöfgi og sundl. Samt sem áður voru meirihluti algengra aukaverkana vægar til miðlungs alvarlegar, þær byrjuðu venjulega skömmu eftir upphaf meðferðar og flestar höfðu tilhneigingu til að dvína, jafnvel þegar meðferð var haldið áfram.

b. Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu

Tafla 1 sýnir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um í almennum aukaverkanatilkynningum og sem komu fram í samanburðarrannsóknum við 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 ($< 1/10.000$).

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>					
			Bráðaofnæmis viðbrögð Ofnæmis-sjúkdómar		
<i>Innkirtlar</i>					
			Skjaldvakabrestur		

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Efnaskipti og næring</i>					
	Minnkuð matarlyst	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum með sykursýki)	Vessapurð Blóðnatríum-lækkun Óeðlileg seyting Þvagstemmuv aka ⁶		
<i>Geðræn vandamál</i>					
	Svefnleysi Æsing Minnkuð kynhvöt Kvíði Afbrigðileg fullnæging Afbrigðilegir draumar	Sjálfsvígs-hugleiðingar ^{5,7} Svefntruflanir Tannagnístran Vistarfíring Sinnuleysi	Sjálfsvígstengd hegðun ^{5,7} Geðhæð Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði ⁴		
<i>Taugakerfi</i>					
Höfuðverkur Svefntruungi	Sundl Svefnhöfgi Skjálfti Náladofi	Vöðvarkrampi Hvíldarþol ⁷ Taugaóstyrkur Athyglisruflanir Bragðsskynsruflanir Hreyfibilun Fótaóeirð Slæm svefngæði	Serótónín-heilkenni ⁶ Krampi ¹ Skynhreyfi-eirðarleysi ⁶ Utanstrýtu-einkenni ⁶		
<i>Augu</i>					
	Þokusýn	Ljósopsvíkkun Sjónskerðing	Gláka		
<i>Eyru og völundarhús</i>					
	Eyrnasuð ¹	Svimi Eyrnaverkur			
<i>Hjarta</i>					
	Hjartsláttarótt	Hraðtaktur Hjartsláttartruflanir ofan slegils, aðallega gáttatitringur			Broddpensluh eilkenni (stress cardiomyopathy, Takotsubo cardiomyopathy)
<i>Æðar</i>					

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
	Hækkaður blóðþrýstingur ³ Andlitsroði	Yfirlið ² Háþrýstingur ^{3,7} Réttstöðublóðþrýstingsfall ² Útlímakuldi	Hættuleg blóðþrýstingshækkun ^{3,6}		
<i>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</i>					
	Geispar	Herpingur í kverkum Blóðnasir	Millivefs-lungnasjúkdómur ¹⁰ Rauðkyrninga-lungnabólga ⁶		
<i>Meltingarfæri</i>					
Ógleði Munnþurrkur	Hægðatregða Niðurgangur Kviðverkir Uppköst Meltingartruflun Vindgangur	Blæðing í maga og görnum ⁷ Maga- og garnabólga Ropi Magabólga Kyngingartregða	Munnbólga Blóðhægðir Andremma Smásæristilbólga ⁹		
<i>Lifur og gall</i>					
		Lifrabólga ³ Hækkuð lifrarendím (ALAT, AST, alkalískur-fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabilun ⁶ Gula ⁶		
<i>Húð og undirhúð</i>					
	Aukin svitamyndun Útbrot	Nætursviti Ofsakláði Kaldur sviti Ljósnaemi Aukin tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni ⁶ Ofsabjúgur (angio-neurotic oedema) ⁶	Æðabólga í húð	
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>					
	Stoðkerfisverkir Vöðvakrampar	Vöðvastífni Vöðvakippir	Kjálkastjarfi		

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Nýru og þvagfæri</i>					
	Þvaglátstregða Tíð þvaglát	Þvagteppa Þvaghik Næturmiga Ofsamiga Minnkað þvagflæði	Óeðlileg lykt af þvagi		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>					
	Ristrufnun Sáðlátsröskun Sáðlátsseinkun	Blæðing í æxlunarfærum kvenna Óeðlilegar tíðablæðingar Kynlífsvanda mál Verkur í eistum	Tíðahvarfa- einkenni Mjólkurflæði Mjólkurkveikj ublæði (hyper- prolactinaemi a) Blæðing eftir fæðingu ⁶		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>					
	Dettni ⁸ Þreyta	Brjóstverkur ⁷ Einkennileg líðan Kuldatilfinning g Þorsti Kuldahrollur Lasleiki Hitatilfinning Sérkennilegt göngulag			
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>					
	Þyngdartap	Þyngdaraukning Hækkaður kreatín- fosfókínasi í blóði Kalíumhækking í blóði	Hækkað kólesteról í blóði		

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

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

³Sjá 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 sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstengdri hegðun meðan á duloxetinmeðferð stendur eða stuttu eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

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

⁷ Ekki tölfraðilega marktækur munur miðað við lyfleysu.

⁸ Dettni var algengari hjá öldruðum (≥ 65 ára)

⁹ Áætluð tíðni út frá heildargögnum úr klínískum rannsóknnum

¹⁰ Tíðni áætlun út frá niðurstöðum úr klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Algengt er að fráhrarfseinkenni komi fram þegar hætt er að taka duloxetin (sérstaklega ef hætt er skyndilega). Algengast er að greint sé frá sundli, skyndtruflunum (þar með talið náladofa eða tilfinningu um raflost, sérstaklega í höfði), svefntruflunum (þ.m.t. svefnleysi og ofsalegum draumum), þreytu, svefnþrungu, geðæsingi eða kvíða, ógleði og/eða uppköstum, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgangi, ofsvita og svima.

Almennt gildir um sérhæfða serótónínendurupptökuhemla (SSRI-lyf) og serótónín-/noradrenalínendurupptöku hemla (SNRI-lyf) að þessi einkenni eru væg eða hófleg og skammvinn, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum alvarleg og/eða langvinn. Þess vegna er mælt með minnkun skammta hægt og rólega þegar duloxetinmeðferðin er ekki lengur talin nauðsynleg (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lítil en tölfræðilega marktæk hækkun á fastandi blóðsykri kom fram í 12 vikna bráðafasa í þremur klínískum rannsóknum á duloxetini hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki sem meðhöndlaðir voru með duloxetini. HbA1c gildi voru stöðug bæði hjá sjúklingum meðhöndluðum með duloxetini og lyfleysu. Í framlengdum fasa rannsóknanna, sem stóð í allt að 52 vikur, varð hækkun á HbA1c gildum hjá bæði duloxetinhópnum og þeim sem fengu hefðbundna meðferð, en meðalhækkunin var 0,3% hærri hjá hópnum sem meðhöndlaður var með duloxetini. Það varð einnig lítil hækkun á fastandi blóðsykri og heildarkólesteróli hjá sjúklingunum sem fengu duloxetin á meðan að rannsóknargildi voru lítillega lækkuð í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Leiðrétt QT bil (QTc) hjá sjúklingum á duloxetinmeðferð var ekki frábrugðið því sem sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Enginn klínískt mikilvægur munur var á QT, PR, QRS eða QTcB mælingum milli sjúklinga sem fengu duloxetin og þeirra 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 duloxetini í klínískum rannsóknum. Almennt voru aukaverkanir duloxetins hjá börnum og unglingum svipaðar og hjá fullorðnum.

Upphaflega voru samtals 467 börn valin af handahófi til að fá duloxetinmeðferð í klínískum rannsóknum, eftir 10 vikur höfðu þau lést að meðaltali um 0,1 kg borið saman við 0,9 kg meðalþyngdaraukningu hjá 353 sjúklingum sem fengu lyfleysu. Eftir fjóra til sex mánuði voru sjúklingar yfirleitt komnir í þá þyngdarprósentu sem búist hafði verið við í upphafi rannsóknarinnar samkvæmt upplýsingum út frá aldri og kyni úr 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 unglingum (12-17 ára)) hjá börnum sem fengu duloxetinmeðferð (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 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá ofskömmtunartilfellum, eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum, með duloxetin-skömmtum af stærðinni 5400 mg. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í blönduðum ofskömmtunartilvikum, en einnig með duloxetini einu sér við u.þ.b. 1000 mg skammt. Teikn og einkenni ofskömmtunar (duloxetins eitt sér eða í samsetningu með öðrum lyfjum) eru svefnhöfgi, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraðtaktur.

Ekki er þekkt sértækt mótefni við duloxetini en ef serótónínheilkenni fylgir, má íhuga sértæka meðferð (svo sem cýpróheptadín og/eða stjórnun á líkamshita). Haldið öndunarvegi opnum. Mælt er með vöktun á hjarta og lífsmörkum, ásamt viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Magatæming kemur til greina skömmu eftir inntöku eða hjá sjúklingum með einkenni. Lyfjakol geta verið gagnleg til að draga úr frásogi. Duloxetin hefur mikið dreifirúmmál og því ólíklegt að notkun þvagræsilyfja, blóðskipti og blóðsínun komi að notum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Duloxetin 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 eykur duloxetin skammtaháð utanfrumugildi serótóníns og noradrenalíns í mismunandi hlutum heilans.

Lyfhrif

Duloxetin færði sársaukamörk í nokkrum forklínískum tauga- og bólgu verkjalíkönunum í fyrra horf og deyfði verkjahegðun í líkani af viðvarandi sársauka. Talið er að duloxetin verki á sársauka vegna eflingar á fallandi sársaukahamlandi brautum (descending inhibitory pain pathways) innan miðtaugakerfisins.

Verkun og öryggi

Alvarlegt þunglyndi: Duloxetin var rannsakað í klínískri rannsókn með 3.158 sjúklingum (1.285 útsetningar sjúklingaár) sem stóðst DSM-IV viðmiðun fyrir alvarlegt þunglyndi. Sýnt var fram á virkni duloxetins í ráðlögðum 60 mg skammti einu sinni á dag í þremur af þremur slembiröðum, tvíblindum, fastskammta, samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum utan spítala með alvarlega þunglyndisröskun. Alls hefur verið sýnt fram á virkni duloxetins í dagsskömmtum milli 60 og 120 mg í fimm af sjö slembiröðum, tvíblindum, fastskammta, samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum utan spítala með alvarlega þunglyndisröskun.

Samanburður í heildarskorun á 17-atriðum Hamilton þunglyndisskalans (HAM-D) (þar með talið bæði tilfinningaleg og líkamleg einkenni þunglyndis) sýndu að duloxetin var tölfræðilega marktækt betra en lyfleysa. Svörunar og batatíðni var einnig tölfræðilega marktækt hærri hjá duloxetini samanborið við lyfleysu. Aðeins lítill hluti sjúklinga sem tók þátt í klínísku rannsóknunum fyrir skráningu höfðu alvarlegt þunglyndi (grunnlína HAM-D>25).

Í opinni rannsókn á fyrirbyggjandi áhrifum við endurteknu þunglyndi var sjúklingum sem svöruðu 12 vikna meðferð með duloxetin 60 mg einu sinni á dag slembiraðað annaðhvort í duloxetin 60 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í aðra 6 mánuði. Duloxetin 60 mg einu sinni hafði tölfræðilega marktækt betri áhrif gegn endurteknu þunglyndi en lyfleysa ($p=0,004$) í fyrsta endapunkti, þegar tími að bakslagi var mældur. Bakslagstíðni var 17% fyrir duloxetin og 29% fyrir lyfleysu meðan á 6 mánaða tvíblindu eftirfylgnirannsókninni stóð.

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

Áhrif duloxetins 60 mg einu sinni á dag hjá öldruðum þunglyndum sjúklingum (≥ 65 ára) voru rannsökuð sérstaklega í rannsókn sem sýndi tölfræðilega marktæka lækkun á HAMD17 skorun hjá sjúklingum sem fengu duloxetin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Duloxetin 60 mg einu sinni á dag þolist álíka vel hjá öldruðum eins og hjá fullorðnum sjúklingum. Hins vegar eru takmarkaðar upplýsingar til um notkun lyfsins við hámarksskammt (120 mg á dag) hjá öldruðum og því skulu aldraðir meðhöndlaðir með varúð.

Almenn kvíðaröskun: Duloxetin sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði umfram lyfleysu í fimm af fimm rannsóknum, þar af voru fjórar slembiraðaðar, tvíblindar, bráða samanburðarrannsóknir með lyfleysu og rannsókn til að koma í veg fyrir bakslag hjá fullorðnum sjúklingum með almenna kvíðaröskun.

Duloxetin sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði umfram lyfleysu metið út frá bata samkvæmt Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) og með Sheehan Disability Scale (SDS). Svörun og hlutfall sjúkdómshléa var hærra hjá duloxetini í samanburði við lyfleysu. Duloxetin sýndi sambærilega verkun við venlafaxín hvað varðar bata samkvæmt heildar stigafjölda HAM-A.

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

Virgni duloxetins 30-120 mg (breytilegir skammtar) einu sinni á sólarhring hjá öldruðum sjúklingum (> 65 ára) með almenna kvíðaröskun var metin í rannsókn sem sýndi tölfræðilegan marktækan bata í HAM-A heildarskori hjá sjúklingum sem fengu meðferð með duloxetíni samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Virgni og öryggi duloxetins 30-120 mg einu sinni á sólarhring hjá öldruðum sjúklingum með almenna kvíðaröskun var svipuð og sést hefur í rannsóknum á yngri fullorðnum sjúklingum. Samt sem áður eru takmarkaðar upplýsingar til um aldræða sjúklinga sem eru útsettir fyrir hámarksskammti (120 mg á sólarhring), því er mælt með að gæta varúðar þegar sá skammtur er notaður hjá öldruðum.

Útlægir taugaverkir vegna sykursýki: Virgni duloxetins sem meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki var metin í 2 slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum við lyfleysu sem stóðu í 12 vikur með föstum skammti hjá fullorðnum (22 til 88 ára) sem höfðu taugaverki vegna sykursýki í að lágmarki 6 mánuði. Sjúklingar sem uppfylltu sjúkdómsskilyrði fyrir alvarlega þunglyndisröskun voru útilokaðir frá þessum rannsóknum. Aðalniðurstæða mælinga var vikulegt meðaltal af meðalsársauka á 24 klukkustundum samkvæmt 11-stiga Likert kvarða sem safnað var saman daglega í dagbók sem sjúklingar héldu.

Duloxetin 60 mg einu sinni á dag og 60 mg tvisvar á dag minnkaði marktækt sársauka samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknum. Áhrifin komu fram hjá sumum sjúklingum á fyrstu viku meðferðar. Munur á meðalbætingu milli meðferðararmanna tveggja var ekki marktækur. Að minnsta kosti 30% sársaukalækkun var skráð hjá um 65% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með duloxetini samanborið við 40% hjá lyfleysu. Sambærilegar tölur fyrir að lágmarki 50% sársaukalækkun voru 50% og 26%. Klínísk svörunartíðni (dregur úr verk um 50% eða meira) var greind eftir því hvort sjúklingar upplifðu svefnhöfga meðan á meðferð stóð eða ekki. Hjá sjúklingum sem ekki upplifðu svefnhöfga var klínísk svörunartíðni 47% hjá sjúklingum sem fengu duloxetin og 27% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Klínísk svörunartíðni hjá sjúklingum sem upplifðu svefnhöfuga var 60% með duloxetini og 30% með lyfleysu. Sjúklingar sem sýndu ekki minnkun á sársauka um 30% innan 60 daga á meðferð voru ólíklegir til að ná því gildi með frekari meðferð.

Í opinni, langtíma rannsókn án samanburðar var verkjastillingu sjúklinga, sem svöruðu 8 vikna bráðameðferð með duloxetini 60 mg einu sinni á dag, viðhaldið í 6 mánuði til viðbótar samkvæmt stuttri verkjaskrá (Brief Pain Inventory (BPI)) sem mælir meðaltals sársauka yfir 24 klukkustundir.

Börn

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

Tvær slembiraðaðar, tvíblindar, samhliða klínískar rannsóknir voru gerðar hjá 800 sjúklingum á aldrinum 7 til 17 ára með alvarlegt þunglyndi (sjá kafla 4.2). Í þessum tveim rannsóknum var 10 vikna bráða samanburðarfasí með lyfleysu og virkri meðferð (flúoxetín) en síðan tók við sex mánaða virk samanburðar framhaldsmeðferð. Hvorki duloxetín (30-120 mg) armurinn né virki samanburðar armurinn (flúoxetín 20-40 mg) var marktækt frábrugðinn frá lyfleysu varðandi breytingu frá upphafsgildi að lokapunkti hvað varðar heildarstig á CDRS-R skala (Children's Depression Rating Scale-Revised). Fleiri sjúklingar hættu meðferð vegna aukaverkana í hópnum sem tók duloxetín í samanburði vð hópinn sem var meðhöndlaður með flúoxetíni, einkum vegna ógleði.

Í 10 vikna bráða meðferðarhlutanum var tilkynnt um sjálfsvígshæðun (duloxetín 0/333 [0%], flúoxetín 2/225 [0,9%], lyfleysa 1/220 [0,5%]). Í allar þær 36 vikur sem rannsóknin stóð, upplifðu 6 af 333 sjúklingum sem fengu duloxetín og 3 af 225 sjúklingum sem fegnu flúoxetín, sjálfsvígshæðun (leiðrétt tíðni útsetningar var 0,039 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir duloxetín, og 0,026 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir flúoxetín). Að auki upplifði einn sjúklingur, sem var á lyfleysu en var settur á duloxetín, sjálfsvígshæðun á meðan duloxetínmeðferð stóð.

Slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samanburði við 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 framlengingarhluta með meðferð. 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 duloxetini, mælt með PARS alvarleikastigun fyrir almenna kvíðaröskun (meðal munur milli meðferðar með duloxetini og lyfleysu var 2,7 stig (points) [95% öryggismörk 1,3-4,0]), eftir 10 vikna meðferð. Viðhaldsáhrif hafa ekki verið metin. Ekki sást tölfræðilega marktækur munur á því milli hópanna, sem fengu annars vegar duloxetín og hins vegar lyfleysu, hve margir hættu þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana meðan á 10 vikna bráðahluta rannsóknarinnar stóð. Hjá tveimur sjúklingum sem skiptu úr lyfleysu í duloxetín eftir bráðahluta rannsóknarinnar varð vart við sjálfsvígshæðun meðan þeir tóku duloxetín í framlengingarhluta rannsóknarinnar. Niðurstaða hvað varðar heildarábata/áhættu hjá þessum aldurshópi liggur ekki fyrir (sjá einnig kafla 4.2 og 4.8).

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

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 hópnum 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 hópnum sem fékk lyfleysu en -1,62 í hópnum sem fékk duloxetín 30 mg/60 mg ($p = 0,052$). Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi öryggi voru í samræmi við þekkt öryggisnið duloxetíns.

5.2 Lyfjahvörf

Duloxetin er gefið sem ein handhverfa. Duloxetin er mikið umbrotið af mörgum oxunarensímum (CYP1A2 og hinu margbreytilega CYP2D6) og síðan samtengt. Einstaklingsbundin lyfjahvörf duloxetins eru mjög breytileg (almennt 50-60%), að hluta til vegna kyns, aldurs, reykinga og mismunandi umbrotsvirkni CYP2D6.

Frásog: Duloxetin frásogast vel eftir inntöku með C_{max} 6 klst. eftir inntöku. Heildaraðgengi duloxetins eftir inntöku er á bilinu frá 32% til 80% (meðaltal 50%). Matur lengir tímann sem tekur að ná hámarksþéttni úr 6 í 10 klst. og hefur lítilsháttar áhrif til lækkunar magnsins sem frásogast (um 11%). Þessar breytingar hafa enga klíniska þýðingu.

Dreifing: Duloxetin er um 96% bundið plasmapróteinum hjá mönnum. Duloxetin binst bæði albúminu og alfa-1 súru glýkópróteini. Próteinbinding er hvorki háð skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot: Duloxetin er mikið umbrotið og umbrotsefnin eru að mestu skilin út með þvagi. Bæði cýtókrom P450-2D6 og 1A2 hvetja myndun tveggja meginumbrotsefnanna, sem eru glúkúróníðsamtengingar af 4-hýdroxýduloxetini og súlfatsamtengingar af 5-hýdroxý,6-methoxý-duloxetini. Umbrotsefni duloxetins í blóði eru talin óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsóknum.

Lyfjahvörf duloxetins hjá sjúklingum með hæg umbrot með tilliti til CYP2D6 hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að plasmagildi duloxetins séu hærri hjá þessum sjúklingum.

Brotthvarf: Helmingunartími brotthvarfs duloxetins eftir inntöku er á bilinu 8 til 17 klst. (meðaltal 12 klst.). Eftir gjöf í bláæð er plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 22 l/klst. til 46 l/klst. (meðaltal 36 l/klst.). Eftir inntöku er greinanleg plasmaúthreinsun duloxetins 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 um það bil 50% lægri í konum). Vegna skörunar á úthreinsun réttlæta mismunandi lyfjahvörf kynjanna ekki tillögur um að nota lægri 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. Almennt er ráðlagt að gæta skal varúðar við meðhöndlun aldraðra (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi: Sjúklingar í skilun með lokastigs nýrnabilun höfðu tvöfalt hærri duloxetin C_{max} og AUC gildi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Upplýsingar um lyfjahvörf duloxetins eru takmarkaðar hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi: Miðlungs alvarlegur lifrarsjúkdómur (Child Pugh Class B) hefur áhrif á lyfjahvörf duloxetins. Greinanleg plasmaúthreinsun duloxetins var 79% minni og 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 duloxetins og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Mæður með barn á brjósti: Losun duloxetins var rannsökuð í 6 konum með börn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Duloxetin finnst í brjóstamjólk og stöðug þéttni í brjóstamjólk er um fjórðungur þess sem finnst í plasma. Magn duloxetins í brjóstamjólk er u.þ.b. 7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ þegar 40 mg eru tekin tvisvar á dag. Mjólkurmyndun hafði ekki áhrif á lyfjahvörf duloxetins.

Börn: Lyfjahvörf duloxetins hjá sjúklingum á aldrinum 7 til 17 ára með alvarlegt þunglyndi eftir inntöku 20 til 120 mg skammts einu sinni á dag voru ákvörðuð með greiningu á líkani þýðis

(population modelling analyses) úr 3 rannsóknum. Líkanið áætlaði að duloxetinþéttni við jafnvægi í plasma hjá börnum væri að mestu leiti innan spétt nibils sem kemur fram hjá fullorðnum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Duloxetin olli ekki skemmdum á erfðaefni í hefðbundnum rannsóknum og var ekki krabbameinsvaldandi í rottum. Fjölkjarna frumur fundust í lifur án annarra vefjameinafræðilegra breytinga í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Undirliggjandi verkunarháttur og klínískt gildi eru óþekkt. Kvenkyns mýs sem fengu duloxetin í 2 ár höfðu hækkað nýgengi lifrarfrumukirtilsæxilis og þekjuvefskrabbameins, en eingöngu við háa skammta (144 mg/kg/dag) og voru æxlin talin stafa af hækkuðum lifrarfrymisagnarensímum. Þýðing þessara músagagna fyrir menn er óþekkt. Kvenkyns rottur sem fengu duloxetin (45 mg/kg/dag) fyrir mökun, á mökunartíma og snemma á meðgöngutíma borðuðu minna á meðgöngu og voru léttari, höfðu raskanir á tíðahring, eignuðust færri lifandi afkvæmi sem höfðu minni lífslíkur og afkvæmin uxu hæggar við almenna útsetningu sem er talin vera að mestu við hámarks klínísku útsetningu (AUC).

Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísa hjá kanínum, fannst hækkuð tíðni hjarta- og æðavanskapana og beinavanskapana við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC).

Ekki varð vart við vanskapanir í annarri rannsókn þar sem gefnir voru hærri skammtar af öðru salti duloxetins. Rannsóknir á eituráhrifum í rottum fyrir og eftir fæðingu sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC).

Rannsóknir á ungum rottum sýna skammvinn áhrif á taugaatferli ásamt verulega minnkaðri líkamsþyngd og fæðuinntöku, virkjun lifrarensíma, frymisbólumyndun (vacuolation) í lifrarfrumum við 45 mg/kg/dag. Almennar eitrunarupplýsingar um duloxetin hjá ungum rottum voru svipaðar og hjá fullorðnum rottum. Stig þar sem engra aukaverkana verður vart var áætlað 20 mg/kg/dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Hýprómellósa

Talkúm

Títantvíoxíð

Metakrýlsýru-etýlakrýlatkópólýmer

Natríumlárylsúlfat

Pólýsorbit 80

Sykurperlur (maísterkja og súkrósi)

Súkrósi

Hylki

Duloxetin W&H 30 mg

Gelatína

Títantvíoxíð (E171)

Indigokarmín (E132)

Duloxetin W&H 60 mg

Gelatína

Títantvíoxíð (E171)

Indigokarmín (E132)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Ál/álþynna: 18 mánuðir.
PVD-PVDC/álþynna: 3 ár.
Glas: 2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Duloxetin W&H 30 mg

Ál/álþynna: Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

PVD-PVDC/álþynna: Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Glas: Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn ljósi.

Duloxetin W&H 60 mg

Ál/álþynna: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

PVD-PVDC/álþynna: Geymið við lægri hita en 30°C.

Glas: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynna

PVD-PVDC/álþynna

Hvítt ógegnsætt pólýetýlen (PE) glas með þurrkhylkjum og pólýprópýlen (PP) loki með innsigli.

Duloxetin W&H 30 mg

Þynnupakkningar með 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 og 504 hylkjum og glös með 28 og 500 hylkjum.

Duloxetin W&H 60 mg

Þynnupakkningar með 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 og 504 hylkjum og glös með 28 og 500 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/15/046/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júní 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. maí 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. júní 2024.