

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Duloxetin Krka 30 mg magasýrupolin hörð hylki.  
Duloxetin Krka 60 mg magasýrupolin hörð hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 30 mg af duloxetini (sem duloxetinhýdróklóríð).  
Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem duloxetinhýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun: súkrósi.

Hvert 30 mg magasýrupolið hart hylki inniheldur allt að 34 mg af súkrósa.  
Hvert 60 mg magasýrupolið hart hylki inniheldur allt að 68 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Magasýrupolið hart hylki.

30 mg: Hvítar til örlítið litaðar smákúlur í hörðu gelatín hylki af stærð 3 (lengd hylkis: u.þ.b. 16 mm).  
Meginhluti hylkisins er hvítur og hylkislokið er dökkblátt. Meginhluti hylkisins er merktur með 30 í svörtum lit.

60 mg: Hvítar til örlítið litaðar smákúlur í hörðu gelatín hylki af stærð 1 (lengd hylkis: u.þ.b. 19 mm).  
Meginhluti hylkisins er gulgrænn og hylkislokið er dökkblátt. Meginhluti hylkisins er merktur með 60 í svörtum lit.

### 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.

Duloxetin Krka 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 duloxetinmeðferð og hafa sögu um endurteknar þunglyndislotur má hafa í huga frekari langtíma meðferð 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 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, 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 plasmabéttni duloxetins 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 meðhöndlaðir með varúð eins og við á um önnur lyf, sérstaklega með Duloxetin Krka 120 mg á dag við alvarlegu þunglyndi og almennri kvíðaröskun, þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um það (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Duloxetin Krka má ekki að 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 miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 80 ml/mín.). Duloxetin Krka má ekki gefa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.; sjá kafla 4.3).

##### *Börn*

Ekki má nota duloxetin hjá börnum og unglingum 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 fyrirbyggjandi.

### *Meðferð hætt*

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar meðferð með Duloxetin Krka er hætt, skal skammturinn minnkaður smám saman á 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 mun hæggar en áður.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

## **4.3 Frábendingar**

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

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

Lifratsjúkdómur með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki á að nota Duloxetin Krka samhliða fluvoxamini, ciprofloxacini eða enoxacini (þ.e. virkum CYP1A2 hemlum), þar sem það veldur aukinni plasmáþéttni duloxetins (sjá kafla 4.5).

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

Ekki má hefja meðferð með Duloxetin Krka 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**

### *Oflæti og krampar*

Duloxetin Krka skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um oflæti eða sem hafa greinst með geðhvarfasýki og/eða krampa.

### *Ljósopsstæring*

Tilkynnt hefur verið um ljósopsstæringu í tengslum við duloxetin, því á að ávísa Duloxetin Krka með varúð hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting eða með þekktu áhættu á bráðri þrönghornsgláku.

### *Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni*

Hjá sumum sjúklingum hefur duloxetin verið tengt hækkun á blóðþrýstingi og klínískt marktækum háþrýstingi. Þetta getur verið vegna noradrenvirkra áhrifa duloxetins. Tilkynnt hefur verið um tilfelli af hættulegri blóðþrýstingshækkun vegna duloxetins, 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 duloxetin með varúð ef aukin hjartsláttartíðni eða hækkaður 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 annað hvort minnkun skammts eða að hætta meðferð smám saman ef sjúklingar finna fyrir viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á meðferð með duloxetini stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórna á skal ekki hefja meðferð með duloxetini (sjá kafla 4.3).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Plasmáþéttni duloxetins eykst hjá sjúklingum með verulega 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 miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi.

### *Serótóninheilkenni/illkynja sefunarheilkenni*

Eins og við á um önnur serótónvirk efni getur serótóninheilkenni eða illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome), sem getur verið lífshættulegt ástand, komið fram við meðferð með duloxetini, einkum við samhliða meðferð með öðrum serótónvirkum efnum (þ.m.t. SSRI lyfjum, SNRI-lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða triptönum), með efnum sem skerða umbrot serótóníns, eins og MAO-hemlum, með sefandi lyfjum eða öðrum dópamínblökkum eða með buprenorphini, sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Ef skilyrði eru fyrir hendi fyrir samhliða meðferð með duloxetini 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 stækkaðir.

Einkenni serótóninheilkennis geta komið fram sem breyting á geði (t.d. æsingur, ofskynjun, dá), einkenni frá sjálfvirka taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), tauga- og vöðvafrávik (t.d. ofviðbrögð, vanhnitun (incoordination)) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Serótóninheilkenni 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.

### *Jóhannesarjurt*

Tíðni aukaverkana getur aukist ef Duloxetin Krka 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 næst. Fylgjast skal náið með sjúklingum uns bati næst, því ekki er víst að batamerki sjáist á fyrstu vikum meðferðar. Almenn klínísk reynsla er að sjálfsvígshættan geti aukist á fyrstu batastigum.

Aðrir geðsjúkdómar sem Duloxetin Krka 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 sjálfsmorðshegðun og því skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á gögnum úr klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á þunglyndislyfjum til meðferðar á geðsjúkdómum sýnir fram á að tilhneiging til sjálfsvígshægðunar er ríkari meðal sjúklinga, yngri en 25 ára, sem nota þunglyndislyf en þeirra sem fá lyfleysu.

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

Fylgjast skal náið með sjúklingum og sérstaklega þeim sem eru í sérstakri áhættu, einkum í upphafi meðferðar og ef skömmum er breytt. Aðvara skal sjúklinga (og aðstandendur sjúklinga) um þörf á að fylgjast með hvort klínískt ástand versni, hvort um er að ræða sjálfsvígshægðun eða sjálfsvígshugsanir og fylgjast með óvanalegum breytingum á hegðun 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 sjálfsvígstilburði meðan á meðferð með duloxetini stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt. Sjá upplýsingar hér að framan um áhættuþætti sem tengjast sjálfsmorðstilhneingingu 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 Krka til að meðhöndla börn og unglíngum undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðun (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 langtímaupplýsingar um öryggi hjá börnum og unglíngum á vöxt, vaxtarþroska og vitsmuna- og atferlisþroska (sjá kafla 4.8).

### *Blæðingar*

Tilkynnt hefur verið um óeðlilegar blæðingar eins og flekkblæðingu, vefjablæðingu (purpura) og blæðingu í maga og görnum hjá sérhæfðum serótónínendurupptökuhæmlum (SSRI) og serótónín-/noradrenalinendurupptökuhæmlum (SNRI), þar með talið duloxetini. Duloxetin getur aukið hættu á blæðingu eftir fæðingu (postpartum haemorrhage) (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. NSAID eða acetylsalicylsýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneigingu til blæðinga.

### *Natríumlækkun í blóði*

Tilkynnt hefur verið um natríumlækkun 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 (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 meðferð með þvagrásilyfjum.

### *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 duloxetini og 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu aukaverkanir þegar meðferð var hætt snögglega. Hættan á fráhvarfseinkennum sem sjást eftir SSRI- og SNRI-lyf getur verið háð mörgum þáttum, þ.á m. lengd og skammti meðferðar og hraða skammtaminnkunar. Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru taldar upp í kafla 4.8. Almennu eru þessi einkenni væg eða hófleg, hins vegar geta þau verið allveruleg hjá sumum sjúklingum. Þau koma yfirleitt fram á fyrstu dögnum eftir að meðferð er hætt en örsjaldan hefur verið tilkynnt um slík einkenni hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt skammti. Almennu 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). Því er mælt með að þegar meðferð með duloxetini er hætt sé það gert smám saman yfir tímabil sem spannar ekki styttri tíma en 2 vikur, allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun 120 mg af duloxetini 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).

### *Hvildaróþol/skynhreyfifeirðarleysi*

Notkun duloxetins hefur verið tengd myndun hvildaróþols, 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 skammt hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni.

### *Lyf sem innihalda duloxetin*

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

### *Lifrabólga/Aukin lifrarensím*

Tilkynnt hefur verið um lifrarskaða við notkun duloxetins (sjá kafla 4.8), þar með talið verulega 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-noradrenalin 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 Krka inniheldur súkrósa. Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-isomaltasa skort, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

## **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 daga frá því að meðferð með MAO-hemlum var hætt. Byggt á helmingunartíma duloxetins skulu líða minnst 5 dagar frá því að meðferð með Duloxetin Krka var hætt þar til meðferð með MAO-hemlum er hafin (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliða notkun á Duloxetin Krka og sérhæfðum, afturkræfum MAO-hemlum eins og moclobemidi (sjá kafla 4.4). Sýklalyfið linezolid er afturkræfur ósérhæfður MAO-hemill og á ekki að gefa sjúklingum sem fá meðferð með Duloxetin Krka (sjá kafla 4.4).

*CYP1A2 hemlar:* Þar sem CYP1A2 tekur þátt í umbrotum duloxetins er líklegt að samhliða notkun duloxetins ásamt öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetins. Fluvoxamin (100 mg einu sinni á dag), öflugur CYP1A2 hemill, minnkaði greinanlega plasmaúthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og jók AUC<sub>0-6</sub>-falt. Því á ekki að gefa Duloxetin Krka 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, fyrir utan þau tilfelli sem lýst er í þessum kafla. Því skal gæta varúðar þegar Duloxetin Krka er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið, þar með talið áfengi og róandi lyf (t.d. benzodíazepín lyf, morfinlík lyf, sefandi lyf, phenobarbital, antihistamín lyf með róandi verkun).

*Serótónvirk efni:* Mjög sjaldgæf tilvikum hefur verið tilkynnt um serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI-/SNRI-lyf samhliða serótónvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef Duloxetin Krka er gefið samhliða serótónvirkum efnum eins og SSRI-lyfjum, SNRI-lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eins og clomipramini og amitriptylini, MAO-hemlum eins og moclobemidi eða linezolidi, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eða triptanlyfjum, buprenorphini, tramadoli, pethidini og tryptophani (sjá kafla 4.4).

### *Áhrif duloxetins á önnur lyf*

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

*Lyf sem eru umbrotin af CYP2D6:* Duloxetin er miðlungs öflugur CYP2D6 hemill. Þegar duloxetin var gefið í 60 mg skammti tvisvar á dag með stökum skammti af desipramini, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst AUC desipramins 3-falt. Samhliða gjöf 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-hydroxyl umbrotsefnisins og ekki er mælt með skammtaáðlögun. Gæta skal varúðar ef Duloxetin Krka er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidon, þríhringlaga þunglyndislyf [TCAs] s.s. nortriptylin, amitriptylin og imipramin), sérstaklega ef þau eru með þröngan

lækningalegan stuðul (s.s. flecainid, propafenon og metoprolol).

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

*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. Hækkun á INR (*International Normalized Ratio*) gildi hefur komið fram þegar sjúklingum er gefið duloxetin samhliða warfarini. Hins vegar sýndi samhliða notkun duloxetins og warfarins, við stöðugt ástand í heilbrigðum einstaklingum í klínískri lyfjafræðirannsókn, ekki fram á marktæka breytingu á INR frá grunnlínu eða á lyfjahvörfum R- eða S-warfarins.

*Áhrif annarra lyfja á duloxetin*

*Sýrubindandi lyf og H2 blokkar:* Samhliða gjöf duloxetins og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum eða duloxetins og famotidins hafði engin marktæk áhrif á frásogshraða eða magn duloxetins sem frásogaðist eftir inntöku 40 mg skammts.

*CYP1A2 vakar:* Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur sýnt að reykingamenn hafa næstum 50% minni styrk duloxetins í plasma samanborið við þá sem ekki reykja.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Frjósemi

Duloxetin hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra í dýrarannsóknunum og augljós áhrif á kvendýr komu aðeins fram eftir skammta sem leiddu til eiturvekunar á móður.

### Meðganga

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

Tvær stórar áhorfsrannsóknir benda ekki til aukinnar heildarhættu á meiri háttar vansköpun (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 vansköpun 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 með duloxetini 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 duloxetin skömmu fyrir fæðingu. Fráhrarfseinkenni tengd duloxetini geta meðal annars verið minnkuð vöðvaspenna, skjálfti, taugaspenna, erfiðleikar við fæðuinntöku, öndunarerfiðleikar og flog. Flest tilfelli hafa komið fram annaðhvort við fæðingu eða innan fátta daga frá fæðingu.

Aðeins á að nota Duloxetin Krka á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir föstrið. Konum skal ráðlagt að láta lækinn vita ef þær verða þungaðar eða hafa í hyggju að verða þungaðar á meðan á meðferð stendur.

#### Brjóstagið

Duloxetin skilst lítillega út í brjóstamjólk manna, þetta er byggt á rannsóknum á 6 mjólkurmyndandi sjúklingum sem ekki voru með barn sitt á brjósti. Áætlaður daglegur skammtur ungbarnsins á grundvelli mg/kg er u.þ.b. 0,14% af skammti móðurinnar (sjá kafla 5.2). Ekki er mælt með notkun Duloxetin Krka meðan á brjóstagið stendur, þar sem öryggi af 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 Krka getur 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, eins og að aka eða stjórna vélum.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### a. Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum á Duloxetin Krka meðferð voru ógleði, höfuðverkur, munnpurrkur, svefnhöfgi og sundl. Þó var mest af algengustu aukaverkunum vægar til miðlungs alvarlegar, þær byrjuðu venjulega skömmu eftir upphaf meðferðar og flestar höfðu tilhneigingu til að dvína, jafnvel þó meðferð væri 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 ( $< 1/10.000$ ), 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 snikjudýra</i>					
		Barkakýlisbólga			
<i>Ónæmiskerfi</i>					
			Bráðaofnæmisviðbrögð Ofnæmissjúkdómur		
<i>Innkirtlar</i>					
			Vanstarfsemi skjaldkirtils		
<i>Efnaskipti og næring</i>					
	Minnkuð matarlyst	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum)	Vessaþurrð Blóðnatríumlækku n Óeðlileg seyting		

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
		með sykursýki)	þvagstemmaþvaka (SIADH) <sup>6</sup>		
<i>Geðræn vandamál</i>					
	Svefnleysi Æsingur Minnkuð kynhvöt Kvíði Afbriðileg fullnæging Afbriðilegir draumar	Sjálfsvígs-hugleiðingar <sup>5,7</sup> , Svefntruflanir Tannagnístran Vistarfirring Sinnuleysi	Sjálfsvígstengd hegðun <sup>5,7</sup> Oflæti Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði <sup>4</sup>		
<i>Taugakerfi</i>					
Höfuðverkur Svefntruflanir	Sundl Svefnhöfgi Skjálfti Náladofi	Vöðvarekja-krampi Hvíldaróþol <sup>7</sup> Taugaóstyrkur Athyglístruflanir Bragðskyntruflanir Hreyfibílun Fótaóeirð (Restless legs syndrome) Slæmur svefn	Serótónínheilkenni <sup>6</sup> Krampi <sup>1</sup> Skynhreyfiefirðarleysi <sup>6</sup> Utanstrýtueinkenni <sup>6</sup>		
<i>Augu</i>					
	Þokusýn	Ljósopsstæring Sjónskerðing	Gláka		
<i>Eyru og völundarhús</i>					
	Eyrnasuð <sup>1</sup>	Svimi Eyrnaverkur			
<i>Hjarta</i>					
	Hjartsláttarótt	Hraðtaktur Hjartsláttartruflanir ofan slegils, aðallega gáttatitringur			Broddþensluheilkenni (stress cardiomyopathy, Takotsubo cardiomyopathy)
<i>Æðar</i>					
	Hækkaður blóðþrýstingur <sup>3,7</sup> Andlitsroði	Yfirlið <sup>2</sup> Háþrýstingur <sup>3,7</sup> Réttstöðu-blóðþrýstingsfall <sup>2</sup> Útlímakuldi	Hættuleg blóðþrýstingshækkun <sup>3,6</sup>		
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>					
	Geispar	Herpingur í kverkum Blóðnasir	Millivefs-lungnasjúkdómur <sup>10</sup> Rauðkyrninga-lungnabólga <sup>6</sup>		

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Meltingarfæri</i>					
Ógleði Munnþurrkur	Hægðatregða Niðurgangur Kviðverkur Uppköst Meltingartruflanir Vindgangur	Blæðing í maga og görnum <sup>7</sup> Maga- og garnabólga Ropi Magabólga Kyngingartregða	Munnbólga Blóðhægðir Andremma Smásæ ristilbólga <sup>9</sup>		
<i>Lifur og gall</i>					
		Lifrabólga <sup>3</sup> Hækkuð lifrarendím (ALT, AST, Alkalískur-fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabíln <sup>6</sup> Gula <sup>6</sup>		
<i>Húð og undirhúð</i>					
	Aukin svitamyndun Útbrot	Nætursviti Ofsakláði Snertiofnæmi Kaldur sviti Ljósnaemi Aukin tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni <sup>6</sup> Ofsabjúgur (angioneurotic oedema) <sup>6</sup>	Húðæða - bólga	
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>					
	Stoðkerfisverkir Vöðvakrampar	Vöðvastífni Vöðvakippir	Kjálkastjarfi		
<i>Nýru og þvagfæri</i>					
	Þvaglátstregða Tíð þvaglát	Þvagteppa Þvaghik Næturmiga Ofsamiga Minnkað þvagflæði	Óeðlileg lykt af þvagini		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>					
	Ristruflanir Sáðlátsröskun Sáðlátsseinkun	Blæðing í æxlunarfærum kvenna Óeðlilegar tíðablæðingar Kynlífsvandamál Verkur í eistum	Tíðahvarfaeinkenni Mjólkurflæði Óeðlilega hátt gildi prólaktins í blóði (Hyperprolactinaemia) Blæðing eftir fæðingu (postpartum haemorrhage) <sup>6</sup>		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>					
	Dettni <sup>8</sup> Þreyta	Brjóstverkur <sup>7</sup> Einkennileg			

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
		líðan Kuldatilfinning Þorsti Kuldahrollur Lasleiki Hitatilfinning Sérkennilegt göngulag			
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>					
	Þyngdartap	Þyngdaraukning Hækkaður kreatín fosfókínasi í blóði Kalíumhækkun í blóði	Hækkað kólesteról í blóði		

<sup>1</sup> Tilkynnt hefur verið um tilfelli af rykkjakrampa og eyrnasuði að meðferð lokinni.

<sup>2</sup> Tilkynnt hefur verið um réttstöðublóðþrýstingsfall og yfirlíð, sérstaklega við upphaf meðferðar.

<sup>3</sup> Sjá kafla 4.4.

<sup>4</sup> Tilkynnt hefur verið um tilfelli af árásarheigð og reiði, einkum við upphaf meðferðar eða eftir að meðferð lýkur.

<sup>5</sup> Tilkynnt hefur verið um tilfelli af sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstengdri hegðun meðan á meðferð með duloxetini stendur eða stuttu eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

<sup>6</sup> Áætluð tíðni út frá aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu; sáust ekki í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu.

<sup>7</sup> Ekki tölfraðilega marktækur munur samanborið við lyfleysu.

<sup>8</sup> Dettni var algengari hjá öldruðum (≥65 ára).

#### *c. Lýsing á völdum aukaverkunum*

Algennt er að fráhrarfseinkenni komi fram þegar hætt er að nota duloxetin (sérstaklega ef hætt er snögglega). Algengast er að tilkynnt sé um sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi eða tilfinning um raflost, sérstaklega í höfði), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafir draumar), þreytu, svefnrunnga, geðæsing eða kvíða, ógleði og/eða uppköst, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgang, ofsvita og svima.

<sup>9</sup> Áætluð tíðni út frá heildargögnum úr klínískum rannsóknnum.

<sup>10</sup> Tíðni áætluð út frá niðurstöðum úr klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu.

Almennt gildir um sérhæfða serótónínendurupptöku-hemla (SSRI lyf) og serótónín-/noradrenalínendurupptökuhemla (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 duloxetini er ekki lengur talin nauðsynleg (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lítill en tölfraðilega marktæk hækkun á fastandi blóðsykri kom fram í 12 vikna bráðafasa í þremur klínískum rannsóknnum á duloxetini, hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki sem meðhöndlaðir voru með duloxetini. HbA1c gildi var stöðugt hjá bæði sjúklingum meðhöndluðum með duloxetini og lyfleysu. Í framlengdum fasa rannsóknanna, sem stóð í allt að 52 vikur, varð hækkun á HbA1c gildi hjá bæði duloxetinhópnum og þeim sem fengu hefðbundna meðferð, en meðalhækkunin var 0,3% meiri 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 hjá sjúklingum 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 meðferð með duloxetini 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 þá þyngdarprósentu 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 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](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Tilkynnt hefur verið um tilfelli ofskömmtnunar, eitt sér eða í blöndu með öðrum lyfjum, með 5.400 mg skömmtnun af duloxetini. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í ofskömmtnunartilvikum í blöndu með öðrum lyfjum, en einnig með duloxetini einu sér með u.þ.b. 1.000 mg skammti. Teikn og einkenni ofskömmtnunar (duloxetins eitt sér eða í blöndu með öðrum lyfjum) eru svefnhöfgi, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraðtaktur.

Ekkert sértækt mótefni við duloxetini er þekkt en ef serótónínheilkenni fylgir má íhuga sértæka meðferð (s.s. með cyproheptadini og/eða stjórnun á líkamshita). Halda skal öndunarvegi opnum. Mælt er með vöktun á hjartastarfsemi 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 blóðsíun 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, kólinvirka og adrenvirka viðtaka. Hjá dýrum eykur duloxetin skammtaháð utanfrumugildi serótóníns og noradrenalíns í mismunandi hlutum heilans.

#### Lyfhrif

Duloxetin færði sársaukamark í nokkrum forklínískum tauga- og bólgu verkjalíkönum í fyrra horf og

deyfði verkjahegðun í líkani af viðvarandi sársauka. Talið er að duloxetin virki 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 sjúklingaár af útsetningu) sem stóðst DSM-IV viðmið fyrir alvarlegt þunglyndi. Sýnt var fram á virkni duloxetin í ráðlögðum 60 mg skammti einu sinni á dag í þremur af þremur slembiröðuðum, tvíblindum, fastskammta, samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum utan spítala með alvarlega þunglyndisröskun. Alls hefur verið sýnt fram á virkni duloxetin í dagsskömmum milli 60 og 120 mg í fimm af sjö slembiröðuðum, tvíblindum, fastskammta, samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum utan spítala með alvarlega þunglyndisröskun.

Samanburður í heildarskorun á 17-atriðum á Hamilton þunglyndisskalans (HAM-D) (þar með talið bæði tilfinningaleg og líkamleg einkenni þunglyndis) sýndu að duloxetin var tölfræðilega marktækt betra en lyfleysa. Svörunar- og batatiðni var einnig tölfræðilega marktækt hærrí 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 60 mg af duloxetini einu sinni á dag slembiraðað í annað hvort 60 mg af duloxetini einu sinni á dag eða lyfleysu í aðra 6 mánuði. 60 mg af duloxetini einu sinni á dag 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 tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu, hjá sjúklingum með endurtekið alvarlegt þunglyndi, voru sjúklingarnir sem fengu meðferð með duloxetini marktækt lengur einkennalausir ( $p<0,001$ ) en sjúklingarnir sem fengu lyfleysu. Allir sjúklingarnir höfðu áður svarað duloxetini í opinni duloxetinmeðferð (28 til 34 vikur) í skammti á bilinu 60 til 120 mg/dag. Í 52 vikna tvíblindu samanburðarrannsókninni við lyfleysu fengu 14,4% af sjúklingunum á meðferð með duloxetini aftur einkenni þunglyndis og 33,1% sjúklinganna sem fengu lyfleysu ( $p<0,001$ ).

Áhrif 60 mg af duloxetini einu sinni á dag hjá öldruðum þunglyndum sjúklingum ( $\geq 65$  ára) voru rannsökuð sérstaklega í rannsókn sem sýndi tölfræðilega marktæka lækkun á HAMD17 skori hjá sjúklingum sem fengu duloxetin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. 60 mg af duloxetini einu sinni á dag þoldist álíka vel hjá öldruðum eins og fullorðnum sjúklingum. Hins vegar eru takmarkaðar upplýsingar til um notkun lyfsins með hámarksskammti (120 mg á dag) hjá öldruðum og því skulu aldrið 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 ein 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 samanborið við lyfleysu. Duloxetin sýndi sambærilega verkun og venlafaxin hvað varðar bata samkvæmt heildar stigafjölda HAM-A.

Í rannsókn til að skoða fyrirbyggingu á bakslagi var sjúklingum sem svöruðu 6 mánaða opinni bráðameðferð með duloxetini slembiraðað til að fá annað hvort duloxetin eða lyfleysu sem 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 fyrir bakslag, mælt í tíma sem líður að bakslagi. Tíðni bakslaga á 6 mánaða tvíblindu eftirfylgnitímabilinu var 14% fyrir duloxetin og 42% fyrir lyfleysu.

Virgni duloxetins, 30-120 mg (breytilegir skammtar) einu sinni á dag, 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 duloxetini samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Virkni og öryggi duloxetins, 30-120 mg einu sinni á dag, 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 aldraða sjúklinga sem eru útsettir fyrir hámarksskammti (120 mg á dag), því er mælt með að gæta varúðar þegar sá skammtur er notaður hjá öldruðum.

*Útlægir taugaverkir vegna sykursýki:* Virkni duloxetins sem meðferð við taugaverkjum vegna sykursýki var metin í 2 slembiröðuðum, 12 vikna, tvíblindum samanburðarrannsóknum við lyfleysu, með 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. Aðalniðurstaða mælinga var vikulegt meðaltal af meðalsársauka á 24 klukkustundum samkvæmt 11-stiga Likert kvarða, sem safnað var saman daglega í dagbók sem sjúklingar héldu.

Í báðum rannsóknunum minnkaði duloxetin, 60 mg einu sinni á dag og 60 mg tvisvar á dag, sársauka marktækt samanborið við lyfleysu. Áhrifin komu fram hjá sumum sjúklingum á fyrstu viku meðferðar. Munur á meðalbætingu milli meðferðararmanna tveggja var ekki marktækur. Að minnsta kosti 30% sársaukaminnkun var skráð hjá um 65% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með duloxetini samanborið við 40% fyrir lyfleysu. Sambærilegar tölur fyrir að lágmarki 50% sársaukaminnkun voru 50% og 26%. Klínísk svörunartíðni (dregur úr verk um 50% eða meira) var sundurliðuð eftir því hvort sjúklingar upplifðu svefnhöfuga meðan á meðferð stóð eða ekki. Hjá sjúklingum sem ekki upplifðu svefnhöfuga 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, langtímarannsókn 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 meðaltalssársauka yfir 24 klukkustundir.

### *Börn*

Duloxetin 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 tveim rannsóknum var 10 vikna bráða samanburðarfasi með lyfleysu og virkri meðferð (fluoxetin) en síðan tók við sex mánaða virk samanburðar framhaldsmeðferð. Hvorki duloxetinarmurinn (30-120 mg) né virki samanburðararmurinn (fluoxetin 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 duloxetin í samanburði við hópinn sem var meðhöndlaður með fluoxetini, einkum vegna ógleði. Í 10 vikna bráða meðferðarhlutanum var tilkynnt um sjálfsvígshæðun (duloxetin 0/333 [0%], fluoxetin 2/225 [0,9%], lyfleysa 1/220 [0,5%]).

Í allar þær 36 vikur sem rannsóknin stóð upplifðu 6 af 333 sjúklingum sem fengu duloxetin sjálfsvígshæðun og 3 af 225 sjúklingum sem fegu fluoxetin (leiðrétt tíðni útsetningar var 0,039 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir duloxetin og 0,026 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir fluoxetin). Að auki upplifði einn sjúklingur, sem var á lyfleysu en var settur á duloxetin, sjálfsvígshæðun meðan á meðferð með duloxetini 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 duloxetin og hins vegar lyfleysu, hversu margir hættu þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana meðan á 10 vikna bráðahluta rannsóknarinnar stóð. Hjá tveimur sjúklingum sem skiptu úr lyfleysu í duloxetin eftir bráðahluta rannsóknarinnar varð vart við sjálfsvígshegðun á meðan þeir tóku duloxetin í framlengingarhluta rannsóknarinnar. Niðurstaða hvað varðar heildarábata/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 duloxetini 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 duloxetini 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 duloxetin 30 mg/60 mg eða lyfleysu einu sinni á dag. Duloxetin sýndi ekki virkni við að draga úr verkjum samkvæmt aðalmælikvarðanum, sem var meðalstigafjöldi á BPI-verkjakvarðanum (Brief Pain Inventory): meðalbreyting á stigum á BPIkvarðanum 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 duloxetin 30 mg/60 mg ( $p = 0,052$ ). Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi öryggi voru í samræmi við þekkt öryggissnið duloxetins.

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.

## 5.2 Lyfjahlvörð

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

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

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

Umbrot: Duloxetin er mikið umbrotið og umbrotsefnin eru að mestu skilin út með þvagi. Bæði cytochrom P450-2D6 og 1A2 hvetja myndun tveggja megin umbrotsefnanna, sem eru glúkúróníð samtengingar af 4-hýdroxý duloxetini og súlfat samtengingar af 5-hýdroxý 6-methoxý duloxetini. Umbrotsefni duloxetins í blóði eru talin óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsóknum. Lyfjahlvörð duloxetins hjá sjúklingum með lítil 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 æð 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 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 ( $\geq 65$  ára) konum (AUC er um 25% stærra og helmingunartími er um 25% lengri hjá öldruðum), þó er hann ekki nægjanlegur til að réttlæta skammtaöðlögum. Almenn 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 hærra  $C_{max}$  og AUC gildi fyrir duloxetin 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 stærra hjá sjúklingum með miðlungs alvarlegan lifrarsjúkdóm samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf duloxetins og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

*Mæður með barn á brjósti:* Dreifing og brotthvarf duloxetins var rannsakað hjá 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 styrkur duloxetins, við jafnvægi í blóðvökva, hjá börnum væri að mestu leiti innan styrksbils sem kemur fram hjá fullorðnum sjúklingum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Duloxetin olli ekki skemmdum á erfðaeefni 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 lifrarfrumukirtilsæxlis og þekjuvefskrabbameins, en eingöngu við stóra skammta (144 mg/kg/dag) og voru æxlin talin stafa af virkjun á lifrarfrymisagnar-ensímum. Þýðing þessara músagagna fyrir menn er óþekkt. Kvenkyns rottur sem fengu duloxetin (45 mg/kg/dag) fyrir mökun, á mökunartíma og snemma á meðgöngu borðuðu minna á meðgöngu og voru léttari, varð röskun á tíðahring, eignuðust færri lifandi afkvæmi og með minni lífslíkur, og afkvæmin uxu hægar við almenna útsetningu og minnst við hámarks klíniska útsetningu (AUC). Í rannsókn á eiturverkun á fósturvísa hjá kaninum fannst aukin tíðni hjarta- og æðavansköpunar og beinavansköpunar við almenna útsetningu sem var minni en mesta klíniska útsetning (AUC). Engin vansköpun sást í annarri rannsókn þar verið var að rannsaka stærri skammta af öðru salti af duloxetini.

Rannsóknir á eiturverkun hjá rottum, fyrir og eftir got, sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við útsetningu minni en mesta klíniska útsetning (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. Almenn eitrunarsniðrit duloxetins hjá ungum rottum var svipað og hjá fullorðnum rottum. Styrkurinn þar sem engar aukaverkanir sáust var áætlaður 20 mg/kg/dag.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald hylkis

Sykurperlur (súkrósi, maíssterkja)

Hýprómellósi 6 cP

Súkrósi

Askorbínsýra

Hýprómellósa asetat súkkínat

Talkúm

Þríetýl sítrat

Títantvíoxíð (E171)

#### Hylkisskel

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Indígótín (E132)

Gult járnnoxíð (E172) – *einungis í 60 mg hylkjum*

Blek (shellac, própýlenglýkól (E1520), svart járnnoxíð (E172), kalíumhýdroxíð (E525))

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

Þynnur (OPA/Ál[PE + DES filma – Ál/PE-filma): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 og 100 magasýruþolin hörð hylki, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/15/013/01-02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. mars 2015.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. febrúar 2020.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. mars 2026.