

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Duloxetin Lilly 30 mg hörð sýrupolin hylki
Duloxetin Lilly 60 mg hörð sýrupolin hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Duloxetin Lilly 30 mg

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki getur innihaldið allt að 56 mg af súkrósa.

Duloxetin Lilly 60 mg

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki getur innihaldið allt að 111 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hörð sýrupolin hylki.

Duloxetine Lilly 30 mg

Ógegnsæ hvít, áletruð með '30 mg' og lokuð með ógegnsæju bláu loki, áletrað með '9543'.

Duloxetine Lilly 60 mg

Ógegnsæ, græn, áletruð með '60 mg' og lokuð með ógegnsæju bláu loki, áletrað með '9542'.

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 Lilly er ætlað fullorðnum.

Varðandi frekari upplýsingar sjá 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 duloxetin meðferð og hafa sögu um endurteknar þunglyndislotur ætti að hafa í huga frekari langtíma meðferð 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 Lilly 120 mg/dag þar sem takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun lyfsins við alvarlegu þunglyndi og almennri kvíðaröskun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Duloxetin Lilly má ekki að gefa sjúklingum með lifrarsjúkdóm með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

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

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 fyrirliggjandi.

Meðferð hætt

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar meðferð með Duloxetin Lilly er hætt, skal skammturinn lækkaður 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 lækkaður eða eftir að meðferð er hætt má íhuga að halda áfram meðferð á sama skammti og ávísað var áður. Í framhaldi af því getur lækinn haldið áfram að lækka skammtinn en mun hægar en áður.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

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

Duloxetin Lilly á ekki nota samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum (MAO-hemlum) (sjá kafla 4.5).

Lifarsjúkdómur með skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

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

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

Ekki má hefja meðferð með Duloxetin Lilly 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 Lilly skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðhæð eða sem hafa greinst með geðhrafasýki og/eða krampa.

Ljósopsstæring

Ljósopsstæringu hefur verið lýst og tengd við duloxetin, því ætti að ávísa Duloxetin Lilly með varúð hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting eða með þekkta 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 noraðrennvirka 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 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 annaðhvort lækkun skammta eða smám saman hætta meðferð ef sjúklingar finna fyrir viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á duloxetin meðferð 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 (kreatínín úthreinsun <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 samtímis meðferð með öðrum serótónvirkum efnum (þ.m.t. SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða triptönum), efnum sem skerða umbrot serótóníns eins og MAO-hemlum, eða með sefandi lyfjum eða öðrum dópamínblokkum 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, vanhnitun (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 samtímis meðferð 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 hækkaðir.

Jóhannesarjurt

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

Sjálfsvíg

Alvarlegt þunglyndi og almenn kvíðaröskun

Þunglyndi er tengt aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi áhætta er til staðar uns marktækur bati fæst. Fylgjast skal náið með sjúklingum uns bati fæst, 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 Lilly er ávísað fyrir 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 sjálfsmorðshæðun 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 sjálfsvígshæðunar er ríkari meðal sjúklinga, yngri en 25 ára, sem nota þunglyndislyf en þeirra sem fá lyfleysu.

Dæmi eru um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígssatferli meðan á duloxetin meðferð 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 sjálfsvígshæðun eða sjálfsvígshugsanir og fylgjast með óvanalegum breytingum á hegðan og að leita lækni aðstoðar 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 duloxetin meðferð 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 unglingum undir 18 ára aldri

Ekki ætti að nota Duloxetin Lilly til að meðhöndla börn og unglinga undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðan (tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árásarhneigð, móttþrói og reiði) komu oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem voru meðhöndluð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið að meðhöndla, 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 unglingum 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 serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) og serótónín/noradrenalín endurupptöku hemlum (SNRI), þar með talið duloxetín. Duloxetín getur aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka blóðþynningarlyf og/eða lyf sem vitað er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. NSAIDs eða asetýlsalisýl sýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneigingu til blæðinga.

Natríumlækkun í blóði

Tilkynnt hefur verið um tilfelli natríumlækkunar í blóði þegar Duloxetin Lilly er gefið, þar með talin tilfelli með natríumgildi í sermi undir 110 mmól/l. Natríumlækkunin gæti verið vegna truflunar á seytingu þvagstemmaþvaka (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 Duloxetin Lilly 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. Almennir 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 duloxetin meðferð 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 Lilly 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 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 lifrarendím

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 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 Lilly 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

Monóaminoxidasa hemlar (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 Lilly var hætt áður en meðferð með MAO-hemlum hefst (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliða notkun á Duloxetin Lilly 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 Lilly (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hamla CYP1A2: þar sem CYP1A2 tekur þátt í umbroti 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 plasma úthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og 6 faldaði AUC_{0-t}. Því ætti ekki að gefa Duloxetin Lilly 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 Lilly er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið þar með talið áfengi og róandi lyf (t.d. benzodiazepín lyf, morfinlík lyf, sefandi lyf, phenobarbital, andhistamín með róandi verkun).

Serótónírvirk efni: Mjög sjaldgæf tilvik eru um serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI/SNRI lyf samhliða serótónírvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef Duloxetin Lilly er gefið samhliða serótónírvirkum efnum eins og SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eins og clomipramíni og amitríptýlini, MAO-hemlum eins og moclobemíði eða linezolíði, jóhannesarjurt (Hypericum perforatum) eða triptanlyfjum, tramadoli, pethidini 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 samtímis 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. Samtímis gjöf duloxetins (40 mg tvisvar á dag) eykur jafnvægis AUC tolterodíns (2 mg tvisvar á dag) um 71% en hefur ekki áhrif á lyfjahvörf virka 5-hydroxy umbrotsefnisins og ekki er mælt með skammtaæðlögum. Ef Duloxetin Lilly er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidón, þríhringlaga geðdeyfðarlyf [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 duloxetín virkjar ekki ensímvirgni CYP3A. Sérstakar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfjanna hafa ekki verið framkvæmdar.

Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf: Gæta skal varúðar þegar duloxetín er notað samtímis segavarnarlyfjum til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyfjum vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á blæðingum sem rekja má til milliverkunar. Hækkarir á INR (*International Normalized Ratio*) gildum hafa komið fram þegar sjúklingum er gefið duloxetín samtímis warfaríni. Samhliða notkun duloxetíns 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 duloxetín

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt skaðleg áhrif á frjósemi við altæka útsetningu duloxetíns (AUC) sem var lægri en mesta klíníska útsetningin (sjá kafla 5.3).

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

Í evrópsku rannsókninni tengdist útsetning móður fyrir duloxetíni 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 duloxetíni 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 duloxetíni 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 SSRI lyf, er ekki hægt að útiloka þessa áhættu með duloxetíni þegar tekið er tillit til sambærilegrar verkunar lyfsins (serótónín endurupptökuhemill).

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

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

Brjóstagjöf

Duloxetin skilst mjög lítillega út í brjóstamjólk manna, þetta er byggt á rannsóknum á 6 mjólkandi 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 Lilly meðan á brjóstagjöf stendur yfir þar sem örugg notkun duloxetins hjá ungbörnum er ekki þekkt.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Duloxetine Lilly getur haft væg til í meðallagi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Duloxetin Lilly 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 Duloxetin Lilly meðferð voru ógleði, höfuðverkur, munnpurrkur, svefnhöfði og sundli. 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. Listi yfir aukaverkanir, settur 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
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					
		Barkakýlis-bólga			
Ónæmiskerfi					
			Bráðafnæmis-viðbrögð Ofnæmis-sjúkdómar		
Innkirtlar					
			Skjaldvaka-brestur		
Efnaskipti og næring					

	Minnkuð matarlyst	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum með sykursýki)	Vessaþurrð Blóðnatrím-lækkun Óeðlileg seyting þvagstemma-vaka (SIADH) ⁶		
<i>Geðræn vandamál</i>					
	Svefnleysi Æsingur Minnkuð kynhvöt Kvíði Afbrigðileg fullnæging Afbrigðilegir draumar	Sjálfsvígs-hugleiðingar ^{5,7} , Svefntruflanir Tannagnístran Vistarfíring Sinnuleysi	Sjálfsvígs-tengd hegðan ^{5,7} Geðhæð Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði ⁴		
<i>Taugakerfi</i>					
Höfuðverkur Svefntruungi	Sundl Svefnhöfgi Skjálfti Náladofi	Vöðvarkkja-krampi Hvíldaróþol ⁷ Taugaóstyrkur Athyglis-truflanir Bragðskyns-truflanir Hreyfibíllun Fótaóeirð (Restless legs syndrome) Slæm svefngæði	Serótónín heilkenni ⁶ Krampi ¹ Skynhreyfi-eirðarleysi ⁶ Útanstrýtu-einkenni ⁶		
<i>Augu</i>					
	Þokusýn	Ljósops-stæring Sjónskerðing	Gláka		
<i>Eyru og vöndurhús</i>					
	Eyrnasuð ¹	Svimi Eyrnaverkur			
<i>Hjarta</i>					
	Hjartsláttar-ónot	Hraðtaktur Hjartsláttar-truflanir ofan slegils, aðallega gáttatitringur			Broddþenslu-heilkenni (stress cardiomyopathy, Takotsubo cardiomyopathy)
<i>Æðar</i>					
	Hækkaður blóðþrýstingur ³ Andlitsroði	Yfirlið ² Háþrýstingur ^{3,7} Réttstöðu-blóðþrýstings-fall ² Útlímakuldi	Hættuleg blóðþrýstings-hækkun ^{3,6}		

<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>					
	Geispar	Herpingur í kverkum Blóðnasir	Millivefslungn asjúkdómur ¹⁰ Rauðkyrninga- lungnabólga ⁶		
<i>Meltingarfæri</i>					
Ógleði Munnþurrkur	Hægðatregða Niðurgangur Kviðverkir Uppköst Meltingar- truflun Vindgangur	Blæðing í maga og görnum ⁷ Maga- og garnabólga Ropi Magabólga Kyngingar- tregða	Munnbólga Blóðhægðir Andremma Smásæristilbólga ⁹		
<i>Lifur og gall</i>					
		Lifrabólga ³ Hækkuð lifrarensím (ALT, AST, alkalískur fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabíllun ⁶ Gula ⁶		
<i>Húð og undirhúð</i>					
	Aukin svitamyndun Útbrot	Nætursviti Ofsakláði Snertiofnæmi Kaldur sviti Ljósnaemi Aukin tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni ⁶ Ofsabjúgur ⁶	Æðabólga í húð	
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>					
	Stoðkerfis- verkir 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>					
	Ristruflun Sáðlátsröskun Sáðláts- seinkun	Blæðing í æxlunarferum kvenna Óeðlilegar tíðablæðingar Kynlífs- vandamál Verkur í eistum	Tíðahvarfa-einkenni Mjólkurflæði Mjólkur- kveikjúblæði Blæðing eftir fæðingu ⁶		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>					

	Byltur ⁸ Þreyta	Brjóstverkur ⁷ Einkennileg líðan Kulda- tilfinning Þorsti Kuldahrollur Lasleiki Hita- tilfinning Sérkennilegt göngulag			
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>					
	Þyngdartap	Þyngdar- aukning Hækkaður kreatín fosfókínasi í blóði Kalíum- hækkun 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.

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

⁵Greint hefur verið frá tilfellum af sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstengdri hegðun meðan á duloxetin meðferð stendur eða stuttu eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

⁶Tíðni áætluð út frá aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu; hafa ekki komið fyrir í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

⁷Ekki tölfraðilega marktækur munur miðað við lyfleysu.

⁸Byltur voru algengari hjá öldruðum (≥ 65 ára).

⁹Áætluð tíðni út frá heildargögnum úr klínískum rannsóknum.

¹⁰Tíðni áætluð út frá niðurstöðum úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

c. Lýsing á völdum aukaverkunar

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

Almennt gildir um sérhæfða serótónín endurupptöku hemla (SSRI lyf) og serótónín/noradrenalin endurupptöku 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 lækun skammta hægt og rólega þegar duloxetin meðferðin 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 rannsóknum á duloxetini hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki sem meðhöndlaðir voru með duloxetini. HbA_{1c} 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 HbA_{1c} gildum hjá bæði duloxetin hópnum 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 duloxetin meðferð 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 duloxetin í klínískum rannsóknum. Almennu voru aukaverkanir duloxetins hjá börnum og unglingum svipaðar og hjá fullorðnum.

Upphaflega voru samtals 467 börn valin af handahófi til að fá duloxetin meðferð 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 duloxetin meðferð (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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnunartilfellum, eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum, með duloxetin skömmtnun af stærðinni 5400 mg. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í blönduðum ofskömmtnunartilvikum, en einnig með duloxetini einu sér við u.þ.b. 1000 mg skammt. Einkenni ofskömmtnunar (duloxetins eitt og sér eða í samsetningu með öðrum lyfjum) eru svefnhöfði, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraðtaktur.

Ekki er þekkt sértækt mót efni við duloxetini en ef serótónínheilkenni fylgir, má íhuga sértæka meðferð (svo sem cýpróheptadín og/eða stjórnnun 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 stórt dreifirúmmál og því ólíklegt að notkun þvagræsilyfja, blóðskipti og blóðsíun komi að notum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkur eftir verkun: Geðlyf, þunglyndislyf, 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 utanfrumupéttni 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

eðlingar á fallandi sársaukahamlandi brautum (descending inhibitory pain pathways) innan miðtaugakerfisins.

Verkun og öryggi

Alvarlegt þunglyndi: Duloxetin Lilly 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 Duloxetin Lilly 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 Lilly í dagskömmtum 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 Hamilton þunglyndisskalans (HAM-D) (þar með talið bæði tilfinningaleg og líkamleg einkenni þunglyndis) sýndu að Duloxetin Lilly var tölfraðilega marktækt betra en lyfleysa. Svörunar og batatiðni var einnig tölfraðilega marktækt hærri hjá Duloxetin Lilly 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 Lilly 60 mg einu sinni á dag slembiraðað annaðhvort í Duloxetin Lilly 60 mg einu sinni á dag eða lyfleysu í aðra 6 mánuði. Duloxetin Lilly 60 mg einu sinni hafði tölfraðilega 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 duloxetini marktækt lengur einkennalausir ($p<0,001$) en sjúklingarnir sem fengu lyfleysu. Allir sjúklingarnir höfðu áður svarað duloxetini í opinni duloxetin 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 duloxetini aftur einkenni þunglyndis og 33,1% sjúklinganna sem fengu lyfleysu ($p<0,001$).

Áhrif Duloxetin Lilly 60 mg einu sinni á dag hjá öldruðum þunglyndum sjúklingum (≥ 65 ára) voru rannsökuð sérstaklega í rannsókn sem sýndi tölfraðilega marktæka lækkun á HAMD17 skorun hjá sjúklingum sem fengu duloxetin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Duloxetin Lilly 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 aldrið meðhöndlaðir með varúð.

Almenn kvíðaröskun: Duloxetin Lilly sýndi tölfraðilega 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 Lilly sýndi tölfraðilega 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 hærri hjá Duloxetin Lilly í samanburði við lyfleysu. Duloxetin Lilly 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 Duloxetin Lilly, slembiraðað til að fá annað hvort Duloxetin Lilly eða lyfleysu áframhaldandi meðferð í 6 mánuði. Duloxetin Lilly 60 mg til 120 mg einu sinni á dag sýndi tölfraðilega 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 Lilly og 42% fyrir lyfleysu.

Virkni Duloxetin Lilly 30-120 mg (breytilegir skammtar) einu sinni á sólarhring hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára) með almenna kvíðaröskun var metin í rannsókn sem sýndi tölfraðilegan marktækan bata í HAM-A heildarskori hjá sjúklingum sem fengu meðferð með duloxetini samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Virkni og öryggi Duloxetin Lilly 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 aldraða 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: Virkni Duloxetin Lilly 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. 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.

Duloxetin Lilly 60 mg einu sinni á dag og 60 mg tvisvar á dag minnkaði marktækt sársauka samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknum. Ahrífin 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 svefnhöfga 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 Duloxetin Lilly 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 bráðafasi með samanburði við lyfleysu og virka meðferð (flúoxetín) og síðan tók við sex mánaða framhaldsmeðferð með samanburði við virka meðferð. Hvorki duloxetin (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 duloxetin í samanburði vð hópinn sem var meðhöndlaður með flúoxetini, einkum vegna ógleði. Í 10 vikna bráða meðferðarhlutanum var tilkynnt um sjálfsvígshæðun (duloxetin 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 duloxetin og 3 af 225 sjúklingum sem fegnu flúoxetín, sjálfsvígshæðun (leiðrétt tíðni útsetningar var 0,039 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir duloxetin og 0,026 tilfelli á hvert sjúklingaár fyrir flúoxetín). Að auki upplifði einn sjúklingur, sem var á lyfleysu en var settur á duloxetin, sjálfsvígshæðun á meðan duloxetin meðferð 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). Tölfraðilega 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, hve 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 sjálfsvígshæðun 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 samhlíða hópum, með samanburði á duloxetini og lyfleysu, var gerð hjá 184 unglingum á aldrinum 13 til 18 ára (meðalaldur 15,53 ár) með heilkenni vefjagigtar barna og ungmenna. Í rannsókninni var 13 vikna tvíblint tímabil, þar sem sjúklingum var slembiraðað til að fá duloxetín 30 mg/60 mg eða lyfleysu einu sinni á dag. Duloxetín sýndi ekki virkni við að draga úr verkjum samkvæmt aðalmælikvarðanum, sem var meðalstigafjöldi á BPI-verkjakvarðanum (Brief Pain Inventory): meðalbreyting á stigum á BPI-kvarðanum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 13, samkvæmt aðferð minnstu kvaðrata (least squares) var -0,97 í hópnunum sem fékk lyfleysu en -1,62 í hópnunum sem fékk duloxetín 30 mg/60 mg ($p = 0,052$). Niðurstöður rannsóknarinnar varðandi öryggi voru í samræmi við þekkt öryggissnið duloxetíns.

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

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

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

Dreifing Duloxetin er um 96% bundið plasmapróteinum í mönnum. Duloxetin binst bæði albúmini 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 cýtokrómi P450-2D6 og 1A2 hvetja myndun tveggja meginumbrotsefnanna, sem eru glúkúróníðsamtengingar af 4-hýdroxý duloxetini og súlfatsamtengingar af 5-hýdroxý,6-methoxý duloxetini. Umbrotsefni duloxetíns í blóði eru talin óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsóknum. Lyfjahvörf duloxetíns hjá sjúklingum með hæg umbrot með tilliti til CYP2D6 hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að plasmagildi duloxetíns séu hærri hjá þessum sjúklingum.

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Sýnt hefur verið fram á mismunandi lyfjahvörf hjá körlum og konum (greinanleg plasma úthreinsun 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% hærra og helmingunartími er um 25% lengri hjá öldruðum), þó er hann ekki nægjanlegur til að réttlæta skammtaáðlögun. 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 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 lifrastarfsemi

Miðlungs alvarlegur lifrarsjúkdómur (Child Pugh Class B) hefur áhrif á lyfjahvörf duloxetins. Greinanleg plasma úthreinsun 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 lifrastarfsemi.

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 þétni 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 duloxetin þétni við jafnvægi í blóðvökva hjá börnum væri að mestu leiti innan þétnibils sem kemur fram hjá fullorðnum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Duloxetin olli ekki skemmdum á erfðaeftirbúðum 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 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 hægar við altæka útsetningu sem er talin vera að mestu við hámarks klínísku útsetningu (AUC). Í rannsókn á eiturvefnum á fösturvísa hjá kaninum, fannst hækkuð tíðni hjarta- og æðavanskapanana og beinavanskapanana við altæka 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 eitúrahrifum í rottum fyrir og eftir fæðingu sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við altæka 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

Hýprómellósi

Hýprómellósi asetat súkkínat

Súkrósi

Sykur perlur

Talkúm

Títandíoxíð (E171)

Trietýl sítrat

Hylkisskel

Duloxetin Lilly 30 mg

Gelatína

Natríumlaurýlsúlfat

Títandíoxíð (E171)

Indígókarmín (E132)

Ætilegt grænt blek

Ætilegt grænt blek inniheldur:

Samtengt svart járnoxíð (E172)

Samtengt gult járnoxíð (E172)

Própýlenglýkól

Shellac

Duloxetin Lilly 60 mg

Gelatína

Natríumlaurýlsúlfat

Títandíoxíð (E171)

Indígókarmín (E132)

Gult járnoxíð (E172)

Ætilegt hvítt blek

Ætilegt hvítt blek inniheldur:

Títandíoxíð (E171)

Própýlenglýkól

Shellac

Povidon

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólývínýlklóríð (PVC), pólýethýlen (PE) og pólýklórótrífluoroethýlen (PCTFE) þynnupakkningar sem er lokað með álþynnu.

Duloxetin Lilly 30 mg

Duloxetin Lilly 30 mg fæst í pakkningum með 7, 28 og 98 hörðum sýrupólnum hylkjum.

Duloxetin Lilly 60 mg

Duloxetin Lilly 60 mg fæst í pakkningum með 28, 56, 84 og 98 hörðum sýrupólnum hylkjum og í fjölpakkningum með 100 (5 pakkningar með 20) og 500 (25 pakkningar með 20) hörðum sýrupólnum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/972/001
EU/1/14/972/002
EU/1/14/972/003
EU/1/14/972/004
EU/1/14/972/005
EU/1/14/972/006
EU/1/14/972/007
EU/1/14/972/008
EU/1/14/972/009

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. desember 2014.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. júlí 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Lilly S.A.
Avda. de la Industria Nº 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Spánn

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun semákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ÖSKJUR FYRIR 30 MG HÖRÐ SÝRUPOLIN HYLKI****1. HEITI LYFS**

Duloxetin Lilly 30 mg hörð sýrupolin hylki.
duloxetin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 30 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð sýrupolin hylki
28 hörð sýrupolin hylki
98 hörð sýrupolin hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/972/001 (7 hörð sýruþolin hylki)

EU/1/14/972/002 (28 hörð sýruþolin hylki)

EU/1/14/972/003 (98 hörð sýruþolin hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Duloxetine Lilly 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM 30 mg hörð sýrupolin hylki
--

1. HEITI LYFS

Duloxetine Lilly 30 mg hörð sýrupolin hylki
duloxetine

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ÖSKJUR FYRIR 60 MG HÖRÐ SÝRUPOLIN HYLKI****1. HEITI LYFS**

Duloxetin Lilly 60 mg hörð sýrupolin hylki.
duloxetin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð sýrupolin hylki
56 hörð sýrupolin hylki
84 hörð sýrupolin hylki
98 hörð sýrupolin hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/972/004 (28 hörð sýruþolin hylki)
EU/1/14/972/005 (56 hörð sýruþolin hylki)
EU/1/14/972/006 (84 hörð sýruþolin hylki)
EU/1/14/972/007 (98 hörð sýruþolin hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Duloxetine Lilly 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**FJÖLPAKKNING-INNRI ÖSKJUR FYRIR 60 MG HÖRÐ SÝRUPOLIN HYLKI (án blue box)****1. HEITI LYFS**

Duloxetin Lilly 60 mg hörð sýrupolin hylki.
duloxetin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 hörð sýrupolin hylki. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/972/008 (100 hörð sýrupolin hylki) (5 pakkningar með 20)
EU/1/14/972/009 (500 hörð sýrupolin hylki) (25 pakkningar með 20)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Duloxetine Lilly 60 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**FJÖLPAKKNING -YTRI ÖSKJUR FYRIR 60 MG HÖRÐ SÝRUPOLIN HYLKI (með blue box)****1. HEITI LYFS**

Duloxetin Lilly 60 mg hörð sýrupolin hylki.
duloxetin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 500 (25 pakkningar með 20) hörð sýrupolin hylki
Fjölpakkning: 100 (5 pakkningar með 20) hörð sýrupolin hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/14/972/008 (500 hörð sýrupolin hylki) (25 pakkningar með 20)

EU/1/14/972/009 (100 hörð sýrupolin hylki) (5 pakkningar með 20)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Duloxetine Lilly 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM 60 mg hörð sýrupolin hylki
--

1. HEITI LYFS

Duloxetin Lilly 60 mg hörð sýrupolin hylki
duloxetin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Duloxetine Lilly 30 mg hörð sýrupolin hylki Duloxetine Lilly 60 mg hörð sýrupolin hylki duloxetine (sem hýdróklóríð)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Duloxetine Lilly og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Duloxetine Lilly
3. Hvernig nota á Duloxetine Lilly
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Duloxetine Lilly
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Duloxetine Lilly og við hverju það er notað

Duloxetine Lilly inniheldur virka innihaldsefnið duloxetín. Duloxetine Lilly eykur styrk serótóníns og noradrenalíns í taugakerfinu.

Duloxetine Lilly er notað hjá fullorðnum til meðhöndlunar á:

- Þunglyndi
- Almennri kvíðaröskun (kvíði eða taugaóstyrkur til langs tíma)
- Taugaverkjum vegna sykursýki (oft lýst sem sviða, sting, náladofa, leiftrandi eða þrautum eða líkt við rafstuð. Svæðið getur orðið tilfinningalaust eða þannig að snerting, hiti, kuldi eða þrýstingur geti valdið sársauka)

Duloxetine Lilly byrjar að virka hjá flestum einstaklingum með þunglyndi eða kvíða innan tveggja vikna frá því að meðferð hefst, en það getur tekið 2-4 vikur þangað til þér fer að líða betur. Láttu lækinn vita ef þér er ekki farið að líða betur eftir þennan tíma. Læknirinn þinn gæti haldið áfram að gefa þér Duloxetine Lilly eftir að þér er farið að líða betur til að varna því að þunglyndi eða kvíðinn komi aftur.

Hjá einstaklingum með taugaverki vegna sykursýki geta liðið nokkrar vikur áður en þeim fer að líða betur. Ræddu við lækinn ef þér er ekki farið að líða betur eftir 2 mánuði.

2. Áður en byrjað er að nota Duloxetine Lilly

EKKI MÁ nota Duloxetine Lilly ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir duloxetini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- þú ert með lifrarsjúkdóm
- þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm
- þú tekur eða hefur tekið á síðustu 14 dögum, annað lyf þekkt sem mónóamín oxidasahemill (MAO-hemill) (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Duloxetine Lilly“)
- þú tekur fluvoxamin sem yfirleitt er notað til að meðhöndla þunglyndi, ciprofloxacín eða enoxacín sem er notað til að meðhöndla vissar sýkingar
- þú tekur önnur lyf sem innihalda duloxetín (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Duloxetine Lilly“)

Ráðfærðu þig við lækinn þinn ef þú ert með háan blóðþrýsting eða hjartasjúkdóm. Læknirinn mun segja þér hvort þú eigir að taka Duloxetin Lilly áfram.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftirfarandi eru ástæður sem gætu valdið því að Duloxetin Lilly henti þér ekki. Leitaðu ráða hjá lækni þínu áður en þú tekur Duloxetin Lilly, ef þú:

- Tekur önnur lyf við þunglyndi (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Duloxetin Lilly“)
- Tekur náttúruylfið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- Ert með nýrnasjúkdóm
- Hefur fengið krampa (flog)
- Hefur fengið geðhæð
- Hefur greinst með geðhvarfasýki
- Hefur augneinkenni eins og sumar tegundir gláku (aukinn þrýstingur í auga)
- Hefur sögu um blæðingarhneigð (tilhneigingu til að fá marbletti), einkum ef þú ert þunguð (sjá „Meðganga og brjóstagjöf“)
- Átt á hættu að fá lág natríumgildi (til dæmis ef þú ert að taka þvagræsilyf, sérstaklega ef þú ert aldraður)
- Ert að nota önnur lyf sem geta valdið lifrarskaða
- Tekur önnur lyf sem innihalda duloxetin (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Duloxetin Lilly“)

Duloxetin Lilly getur valdið eirðarleysisstílfínningu eða vangetu til að sitja eða standa kyrr. Þú skalt segja lækni þínu frá ef þetta gerist hjá þér.

Þú átt einnig að hafa samband við lækinn:

Ef þú finnur fyrir ummerkjum eða einkennum eirðarleysis, ofskynjunum, skorti á samhæfingu, hröðum hjartslætti, hækkuðum líkamshita, hröðum breytingum á blóðþrýstingi, ofvirkum viðbrögðum, niðurgangi, dauðadái, ógleði eða uppköstum, þar sem þú gætir verið með svokallað serótónínheilkenni.

Í sinni alvarlegustu mynd getur serótónínheilkenni líkst illkynja sefunarheilkenni. Meðal ummerkja og einkenna illkynja sefunarheilkennis getur verið einhver samsetning hita, hraðs hjartsláttar, svitamyndunar, mikillar vöðvastífni, rugls og hækkaðra gilda vöðvaensíma (mælt í blóðsýni).

Lyf eins og Duloxetin Lilly (kallast einnig SSRI/SNRI-lyf) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4). Í sumum tilvikum voru einkennin enn til staðar eftir að meðferð var hætt.

Sjálfsvígshugsanir og ef þunglyndi eða kvíðaröskun versnar

Ef þú ert með þunglyndi og/eða kvíðaröskun getur verið að hugsanir vakni um að valda þér skaða eða fyrirfara þér. Þessar hugsanir geta ágerst fyrst eftir að meðferð þunglyndislyfja er hafin þar sem það tekur nokkurn tíma fyrir lyfin að byrja að verka, eða yfirleitt um tvær vikur, stundum lengur.

Líklegra er að þessar hugsanir leiti á þig ef þú:

- Hefur áður leitt hugann að sjálfsvígi eða valda þér skaða
- Ert ungur, fullorðinn einstaklingur. Upplýsingar fengnar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að aukin hættu er á sjálfsvígshæðun meðal fullorðinna einstaklinga undir 25 ára aldri sem hafa glímt við geðsjúkdóma og fengið þunglyndislyf

Ef hugsanir vakna um að valda þér skaða eða fremja sjálfsvíg skaltu hafa samband við lækinn þinn eða fara á sjúkrahús þegar í stað, sama hvað klukkan er.

Þér gæti þótt það hjálpa að segja vandamanni eða nánum vini frá því að þú ert með þunglyndi eða kvíðaröskun og beðið viðkomandi um að lesa fylgiseðilinn. Þú gætir beðið þá um að segja þér frá ef þá grunar að þunglyndið eða kvíðaröskunin sé að versna eða ef þeir hafa áhyggjur af breytingum á framkomu þinni.

Börn og unglingar undir 18 ára aldri

Venjulega ætti ekki að nota Duloxetin Lilly handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Einnig ættir þú að vita að sjúklingar undir 18 ára aldri eru í aukinni hættu á aukaverkunum eins og tilraunum til sjálfsvíga, hugleiðingum um sjálfsvíg og fjandskap (aðallega áráðarhneigð, mótþróa og reiði) þegar þeir taka þennan flokk lyfja. Þrátt fyrir þetta gæti lækningin ávísað Duloxetin Lilly handa sjúklingi undir 18 ára aldri vegna þess að hann/hún ákveður að það sé honum fyrir bestu. Ef lækningin hefur ávísað Duloxetin Lilly handa sjúklingi undir 18 ára aldri og þú vilt ræða þetta, vinsamlegast leitið aftur til læknisins. Þú skalt upplýsa lækningu ef einhver ofantalin einkenni koma fram eða versna þegar sjúklingur undir 18 ára aldri notar Duloxetin Lilly. Einnig hefur ekki enn verið sýnt fram á langtíma áhrif Duloxetin Lilly í þessum aldurshópi á vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska.

Notkun annarra lyfja samhliða Duloxetin Lilly

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

Aðalinnihaldsefni Duloxetin Lilly, duloxetin, er notað í öðrum lyfjum við öðrum sjúkdómum:

- Taugaverkir vegna sykursýki, þunglyndi, kvíða og þvagleka

Forðast ætti að nota fleiri en eitt þessara lyfja á sama tíma. Athugaðu hjá lækningu þínu ef þú ert þegar að taka önnur lyf sem innihalda duloxetin.

Lækningin ákveður hvort þú getir tekið Duloxetin Lilly með öðrum lyfjum. **Þú mátt ekki byrja eða hættu að taka önnur lyf án samráðs við lækningu, þar með talin lyf sem kaupa má án lyfseðils og náttúrulyf.**

Þú skalt einnig láta lækningu þína vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi:

Mónóamín oxidasa hemlar (MAO-hemlar): Þú ættir ekki að taka Duloxetin Lilly með MAO-hemli eða innan 14 daga eftir að meðferð er hætt með MAO-hemli, sem er annað þunglyndislyf. Sem dæmi um MAO-hemla má nefna moclobemíð (þunglyndislyf) og linezolíð (sýklalyf). Notkun MAO-hemla með mörgum lyfseðilsskyldum lyfjum, þar með talið Duloxetin Lilly, getur valdið alvarlegum eða jafnvel lífshættulegum aukaverkunum. Þú verður að bíða í að minnsta kosti 14 daga frá því að þú hættir að taka MAO-hemil áður en þú mátt taka Duloxetin Lilly. Einnig verður að líða minnst 5 dagar frá því að þú hættir að taka Duloxetin Lilly áður en þú mátt hefja meðferð með MAO-hemli.

Lyf sem valda syfju: Þetta eru lyf sem lækning ávísar eins og benzódíazepín, sterk verkjalyf, geðrofslyf, phenobarbital lyf og andhistamín.

Lyf sem hækka serótónín gildi : Triptanlyf, tramadol, tryptophan, SSRI lyf (svo sem paroxetin og fluoxetin), SNRI lyf (svo sem venlafaxín), þríhringlaga þunglyndislyf (svo sem clomipramín, amitriptylín), petidín, jóhannesarjurt og MAO-hemlar (svo sem moclobemíð og linezolíð). Þessi lyf auka hættuna á aukaverkunum; ef þú verður var við einhver óvenjuleg einkenni þegar þú tekur önnur lyf með Duloxetin Lilly, skaltu hafa samband við lækningu.

Seguvarnarlyf til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyf: Lyf sem þynnir blóðið eða sem kemur í veg fyrir blóðstorknun. Þessi lyf geta aukið hættuna á blæðingum.

Notkun Duloxetin Lilly með mat, drykk eða áfengi

Duloxetin Lilly má taka án tillits til máltíða. Gæta skal varúðar ef þú drekkur áfengi meðan á Duloxetin Lilly meðferð stendur.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningu eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Láttu lækningu vita ef þú verður þunguð eða áformar að verða þunguð á meðan þú tekur Duloxetin Lilly. Þú ættir aðeins að nota Duloxetin Lilly eftir að hafa rætt hugsanlegan ávinning og

hugsanlega áhættu fyrir ófætt barn þitt við lækinn þinn.

- Vertu viss um að ljósmóðirin og/eða lækinn viti að þú ert að taka Duloxetin Lilly. Sambærileg lyf (SSRI lyf) geta aukið hættu á alvarlegu ástandi hjá ungabörnum ef þau eru tekin á meðgöngu, sem kallast þrálátur lungnaháþrýstingur hjá nýfæddum börnum (PPHN). Einkennin geta verið örari andardráttur en venjulega og bláleit húð. Þessi einkenni byrja venjulega innan 24 klst. frá fæðingu barnsins. Hafðu samstundis samband við ljósmóðurina og/eða lækinn ef þessi einkenni koma fram hjá barninu þínu.

Ef þú ert að taka Duloxetin Lilly í lok meðgöngu, getur verið að barnið þitt sé með eitthvert þessara einkenna við fæðingu. Einkennin byrja venjulega við fæðingu eða innan fárra daga eftir fæðingu. Þessi einkenni geta verið meðal annars slakir vöðvar, skjálfti, taugaspenna, fæðugjöf gengur illa, öndunarerfiðleikar og flog. Hafðu samband við lækinn eða ljósmóðurina og fáðu ráðleggingar hjá þeim ef barnið þitt er með eitthvert þessara einkenna við fæðingu eða ef þú hefur áhyggjur af heilsu barnsins.

- Ef þú tekur Duloxetin Lilly nálægt lokum meðgöngunnar er aukin hættu á óvenju miklum blæðingum frá leggöngum skömmu eftir fæðingu, einkum hjá konum með sögu um blæðingakvilla. Lækinn eða ljósmóðirin ættu að vita að þú takir duloxetin og geta ráðlagt þér.
- Tiltæk gögn um notkun Duloxetin Lilly á fyrstu þremur mánuðum meðgöngu sýna ekki aukna almenna hættu á fæðingargöllum hjá barninu. Ef Duloxetin Lilly er tekið á öðrum þriðjungi meðgöngu getur hættu á fyrirburafæðingu verið aukin (6 fyrirburum fleiri hjá hverjum 100 konum sem taka Duloxetin Lilly á síðari helmingi meðgöngu), einkum í 35. eða 36. viku meðgöngu.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er mælt með notkun Duloxetin Lilly meðan á brjóstagjöf stendur. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Akstur og notkun véla

Duloxetin Lilly getur haft væg til í meðallagi áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Lyfið getur valdið syfju eða sundli.aktu hvorki né stjórnaðu tækjum eða vélum uns þú veist hvaða áhrif Duloxetin Lilly hefur á þig.

Duloxetin Lilly inniheldur súkrósa

Duloxetin Lilly inniheldur **súkrósa**. Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykurgundum, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur lyfið.

Duloxetin Lilly inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Duloxetin Lilly

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Duloxetin Lilly er til inntöku. Gleypu hylkið í heilu lagi með glasi af vatni.

Við þunglyndi og útlægum taugaverkjum vegna sykursýki:

Venjulegur ráðlagður skammtur af Duloxetin Lilly er 60 mg einu sinni á dag en lækinn mun ávísar skammti sem er réttur fyrir þig.

Við almennri kvíðaröskun:

Venjulegur ráðlagður upphafsskammtur af Duloxetin Lilly er 30 mg einu sinni á dag eftir það fá flestir sjúklingar 60 mg einu sinni á dag, en lækinn mun ávísar skammti sem er réttur fyrir þig. Hægt er að auka skammtinn upp í 120 mg á dag háð svörum þínum við Duloxetin Lilly.

Ef þú tekur Duloxetin Lilly ávallt á sama tíma daglega, getur það hjálpað þér að muna eftir að taka lyfið.

Ræddu við lækinn þinn um hve lengi þú ættir að taka Duloxetin Lilly. Hættu ekki að taka Duloxetin Lilly og ekki breyta skammti án þess að ræða fyrst við lækinn. Mikilvægt er að meðhöndla sjúkdóminn vel til að þér líði betur. Ef hann er ekki meðhöndlaður er óvíst að ástand þitt lagist og það gæti orðið alvarlegra og erfiðara að meðhöndla það.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú hefur tekið meira af Duloxetin Lilly en lækinn mælti fyrir um. Einkenni ofskömmtnar eru syfja, dá, serótónínheilkenni (mjög sjaldgæf aukaverkun sem getur orsakað tilfinningar eins og mjög mikla hamingjutilfinningu, syfju, klaufagang, eirðarleysi, tilfinningu eins og að vera drukkinn, hita, svitamyndun eða stífa vöðva), krampar, uppköst og hraður hjartsláttur.

Ef gleymist að taka Duloxetin Lilly

Ef þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef þá er komið að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka einfaldan skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þú mátt ekki taka meira af Duloxetin Lilly daglega en lækinn mælti fyrir um.

Ef hætt er að nota Duloxetin Lilly

EKKI HÆTTA að taka hylkin án samráðs við lækinn, jafnvel þótt þér líði betur. Ef lækinn telur tímabært að þú hættir notkun Duloxetin Lilly mun hann eða hún biðja þig um að minnka skammtinn smám saman á 2 vikum áður en meðferð er að öllu hætt.

Sumir sjúklingar, sem hætta skyndilega að taka Duloxetin Lilly hafa fundið fyrir einkennum eins og:

- Sundli, náladofa eða tilfinningu um raflost (sérstaklega í höfði), svefntruflunum (skýrum draumum, martröðum, svefnleysi), þreytu, syfju, eirðarleysi eða óróleika, kvíða, ógleði, uppköstum, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgangi, mikilli svitamyndun eða svima.

Þessi einkenni eru venjulega ekki alvarleg og hverfa á fáeinum dögum, en ef þú færð einkenni sem valda þér óþægindum skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þessar aukaverkanir eru venjulega vægar til miðlungs alvarlegar og hverfa oft eftir nokkrar vikur.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur, syfja
- Ógleði, munnþurrkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Minnkuð matarlyst
- Svefnvandamál, æsingur, minnkuð kynhvöt, kvíði, erfiðleikar við að ná eða skortur á fullnægingu, afbrigðlegir draumar
- Sundl, silagangur, skjálfti, doði, þar með talið doði eða náladofi í húð
- Þokusýn
- Eyrnasuð (suð fyrir eyrum þó að engin hljóð berist að utan)
- Finnast hjartað banka í brjóstinu
- Hækkaður blóðþrýstingur, roði
- Geispar

- Hægðatregða, niðurgangur, kviðverkir, uppköst, brjóstsviði eða meltingartruflanir, vindgangur
- Aukin svitamyndun, útbrot (með kláða)
- Vöðvaverkir, vöðvakrampar
- Sársaukafull þvaglát, tíð þvaglát
- Risvandamál, breytingar á sáðláti
- Byltur (aðallega hjá öldruðum), þreyta
- Þyngdartap

Þyngdartap kom fram í upphafi meðferðar hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri með þunglyndi sem fengu lyfið. Eftir 6 mánaða meðferð hafði þyngd þeirra aukist þannig að hún var sambærileg við þyngd annarra barna og unglinga af sama aldri og kyni.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hálsbólga sem veldur hæsi
- Sjálfsvígshugsanir, erfiðleikar við svefn, tannagnístran, vistarfíring, sinnuleysi
- Krampar og ósjálfráðar hreyfingar, óeirð eða skert geta til að sitja eða standa kyrr, taugaveiklun, athyglisruflun, breytt bragðskyn, erfiðleikar við að stjórna hreyfingum t.d. skortur á samhæfingu eða ósjálfráðar hreyfingar í vöðvum, fótaóeirð (restless legs syndrome), slæm svefngæði
- Þanin sjáöldur (stórir augasteinar), sjóntruflanir
- Svimi, eyrnaverkur
- Hraður og/eða óreglulegur hjartsláttur
- Yfirlið, sundl, svimi eða yfirlið þegar staðið er upp, kuldatilfinning í fingrum og/eða tám
- Stífni í hálsi, blóðnasir
- Blóðug uppköst eða svartar tjörukenndar hægðir, meltingartruflun, ropi, kyngingarerfiðleikar
- Bólga í lifur sem getur valdið kviðverkjum og gulnun húðar og augnhvítu
- Nætursviti, útbrot, kaldur sviti, næmi fyrir sólarljósi, aukin tilhneiging til marbletta
- Vöðvastífni, vöðvakippir
- Erfiðleikar við þvaglát eða þvaglát reynast ómöguleg, erfiðleikar við að hefja þvaglát, þörf til þvagláta að nóttu til, meiri þörf til þvagláta en venjulega, minnkað þvagflæði
- Óeðlilegar blæðingar frá leggöngum, óeðlilegar tíðablæðingar að meðtöldum miklum, sársaukafullum, óreglulegum eða langvarandi tíðablæðingum, óeðlilega litlar eða engar tíðablæðingar, verkur í eistum eða pung
- Brjóstverkur, kuldatilfinning, þorsti, skjálfti, hitatilfinning, óeðlilegt göngulag
- Þyngdaraukning
- Duloxetin Lilly getur valdið einkennum sem þú verður hugsanlega ekki var/vör við eins og til dæmis hækun lifrarendis eða hækkuð gildi kalíums, creatínin fosfókínasa, sykurs eða kólesteróls í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli með bólginni tungu eða vörum, ofnæmisviðbrögð
- Minnkuð skjaldkirtilsstarfsemi sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- Þornun líkamsvefja, lág gildi natríums í blóði (aðallega hjá öldruðum, einkenni geta verið svimi, slappleiki, rugl, syfja eða mikil þreyta eða ógleði eða uppköst, alvarlegri einkenni eru yfirlið, krampar eða byltur), heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone, SIADH)
- Sjálfsvígstengd hegðun, oflæti (ofvirkni, örar hugsanir og minnkuð svefnþörf), skyndtruflanir, árásarhneigð og reiði
- Serótónínheilkenni (mjög sjaldgæf viðbrögð sem geta valdið mikilli hamingjukennd, svefnhöfða, klunnahætti, eirðarleysi, tilfinningu um ölvun, hita, svitamyndun eða stíðum vöðvum), krampar
- Hækkaður augnþrýstingur (gláka)
- Hósti, öngljóð og mæði sem fylgt getur hár hiti
- Munnbólga, blóðugar hægðir, andremma, ristilbólga (sem veldur niðurgangi)

- Lifrabilun, gulnun húðar og gulnun hvítu í augum (gula)
- Stevens Johnson heilkenni (alvarleg veikindi með blöðrumyndun í húð, munni, augum og kynfærum), alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þrota andliti eða hálsi (ofsabjúgur)
- Samdráttur í kjálkavöðvum
- Óeðlileg lykt af þvagini
- Einkenni tíðahvarfa, óeðlileg mjólkurframleiðsla hjá körlum og konum
- Óvenju miklar blæðingar frá leggöngum skömmu eftir fæðingu (blæðing eftir fæðingu)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Bólga í húðæðum (æðabólga í húð)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ummerki eða einkenni kvilla sem kallast broddþensluheilkenni (stress cardiomyopathy), en meðal þeirra geta verið brjóstverkur, mæði, sundl, yfirlið og óreglulegur hjartsláttur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Duloxetin Lilly

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Duloxetin Lilly inniheldur

- **Virka** innihaldsefnið er duloxetin. Hvert hylki inniheldur 30 eða 60 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).
- **Önnur** innihaldsefni eru:
Innihald hylkisins: Hýprómellósi, hýprómellósi asetat súkkínat, súkrósi, sykurlur, talkúm, titandíoxíð (E171), tríetýl sítrat.
(Sjá kafla 2 fyrir frekari upplýsingar um súkrósa)
Skel hylkisins: Gelatína, natríumlaurylsúlfat, titandíoxíð (E171), indígókarmín (E132), gult járnóxið (E172) (aðeins 60 mg) og ætilegt grænt blek (30 mg) eða ætilegt hvítt blek (60 mg).
Ætilegt grænt blek: Samtengt svart járnóxið (E172), samtengt gult járnóxið (E172), própýlenglýkól, shellac.
Ætilegt hvítt blek: Titandíoxíð (E171), própýlenglýkól, shellac, povidon.

Lýsing á útliti Duloxetin Lilly og pakkningastærðir

Duloxetin Lilly er hart sýruþolið hylki.

Hvert Duloxetin Lilly hylki inniheldur perlur af duloxetin hýdróklóríði sem eru húðaðar til að vernda þær fyrir magasýrum.

Duloxetin Lilly er fáanlegt í tveimur styrkleikum: 30 mg og 60 mg.
30 mg hylkin eru blá og hvít og eru áletruð með „30 mg“ og „9543“.
60 mg hylkin eru blá og græn og eru áletruð með „60 mg“ og „9542“.

Duloxetin Lilly 30 mg er fáanlegt í 7, 28 og 98 hörð sýrupolin hylkja pakkningum.
Duloxetin Lilly 60 mg er fáanlegt í 28, 56, 84 og 98 hörð sýrupolin hylkja pakkningum og í fjölpakkningum með 100 (5 pakkningar með 20) og 500 (25 pakkningar með 20) hörð sýrupolin hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

Framleiðandi: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spánn.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Dista S.A.

Tel: + 34-91-663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România

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

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir duloxetin eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna um **illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)** og **broddpensluheilkenni (Takotsubo cardiomyopathy)** úr birtum vísindagreinum og tilkynningum eftir markaðssetningu, sem í sumum tilvikum fólu í sér nán tengsl í tíma, áhrif sem hurfu þegar notkun lyfsins var hætt (positive de-challenge) og/eða komu fram á ný þegar notkun lyfsins var hafin á ný (positive re-challenge), og í ljósi þess að líklegur verkunarháttur er þekktur, telur PRAC að orsakasamhengi milli notkunar duloxetins og illkynja sefunarheilkennis og broddpensluheilkennis (Takotsubo cardiomyopathy) sé a.m.k. sennilegur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta skuli lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda duloxetin til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir duloxetin telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda duloxetin sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.