

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: **R_x DUCKINDS 30**

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần dược chất:

Duloxetine 30mg

(Dưới dạng vi hạt duloxetine hydroclorid bao tan trong ruột)

Thành phần tá dược: Đường spheres, sucrose, hypromellose (HPMC2910), talc, carboxymethylethyl cellulose, diacetylated monoglycerides, titan oxyd, vỏ nang cứng số 4.

4. Dạng bào chế: Viên nang cứng

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng số 4, màu trắng - vàng. Thuốc trong nang là các vi hạt bao tan trong ruột hình cầu, màu trắng đến trắng ngà.

5. Chỉ định:

Thuốc được chỉ định ở người lớn để:

- Điều trị rối loạn trầm cảm chủ yếu.
- Điều trị đau do tổn thương thần kinh ở những người bị đái tháo đường.
- Điều trị rối loạn lo âu lan tỏa.

6. Cách dùng, liều dùng

6.1. Cách dùng: Thuốc dùng đường uống.

Uống nguyên viên với nước, có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn

6.2. Liều dùng:

Rối loạn trầm cảm chủ yếu

Liều khởi đầu và khuyến cáo duy trì là 60 mg mỗi ngày một lần cùng hoặc không cùng bữa ăn. Liều trên 60 mg mỗi ngày một lần, lên đến liều tối đa 120 mg mỗi ngày đã được đánh giá từ góc độ an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, không có bằng chứng lâm sàng cho thấy rằng bệnh nhân không đáp ứng với liều khuyến cáo ban đầu có thể có đáp ứng tốt hơn khi tăng liều.

Đáp ứng điều trị thường thấy sau 2-4 tuần điều trị.

Sau khi điều trị củng cố nhằm chống tái phát trầm cảm, nên tiếp tục điều trị trong vài tháng để tránh tái phát. Ở những bệnh nhân đáp ứng với duloxetine và có tiền sử lặp lại các đợt trầm cảm nặng, có thể cân nhắc điều trị lâu dài hơn với liều 60 - 120 mg / ngày.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Liều khởi đầu được khuyến cáo ở những bệnh nhân mắc chứng rối loạn lo âu lan tỏa là 30 mg mỗi ngày một lần cùng hoặc không cùng bữa ăn. Ở những bệnh nhân không đáp ứng đủ, nên tăng liều tới 60 mg, đây là liều duy trì thông thường ở hầu hết bệnh nhân.

Ở những bệnh nhân bị chứng rối loạn trầm cảm chủ yếu đồng mắc, liều khởi đầu và liều duy trì là 60 mg mỗi ngày một lần.

Liều tới 120 mg mỗi ngày đã được chứng minh là có hiệu quả và đã được đánh giá từ góc độ an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng. Ở những bệnh nhân không đáp ứng đủ với 60 mg, việc dùng liều lên đến 90 mg hoặc 120 mg có thể được xem xét. Tăng liều nên dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Sau khi điều trị củng cố nhằm chống tái phát trầm cảm, nên tiếp tục điều trị trong vài tháng để tránh tái phát.

Đau do tổn thương thần kinh ở những người bị đái tháo đường



Liều khởi đầu và khuyến cáo duy trì là 60 mg mỗi ngày có hoặc không có thức ăn. Liều dùng trên 60 mg mỗi ngày một lần, tối đa 120 mg mỗi ngày dùng với liều chia đều, đã được đánh giá từ góc độ an toàn trong các thử nghiệm lâm sàng. Nồng độ tương huyết tương của duloxetine biểu thị độ biến thiên giữa các cá thể lớn. Do đó, một số bệnh nhân đáp ứng không đủ với 60 mg có thể có đáp ứng tốt với liều cao hơn.

Đáp ứng với điều trị nên được đánh giá sau 2 tháng. Ở những bệnh nhân có đáp ứng ban đầu không đầy đủ, đáp ứng bổ sung sau thời gian này không có tác dụng.

Lợi ích điều trị nên được đánh giá lại thường xuyên (ít nhất ba tháng một lần).

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi chỉ dựa trên tuổi. Tuy nhiên, như với bất kỳ loại thuốc nào, cần thận trọng khi điều trị cho người cao tuổi, đặc biệt là với duloxetine 120 mg mỗi ngày đối với rối loạn trầm cảm chủ yếu hoặc rối loạn lo âu lan tỏa, với dữ liệu hạn chế.

Suy gan

Duloxetine không được sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh gan dẫn đến suy gan.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (độ thanh thải creatinin từ 30 đến 80 ml / phút). Không dùng duloxetine ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml / phút).

Trẻ em

Không nên dùng duloxetine ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi để điều trị rối loạn trầm cảm chủ yếu vì các vấn đề về an toàn và hiệu quả.

Sự an toàn và hiệu quả của duloxetine trong điều trị rối loạn lo âu lan tỏa ở trẻ em từ 7-17 tuổi chưa được thiết lập.

Sự an toàn và hiệu quả của duloxetine trong điều trị đau do tổn thương thần kinh ở những người bị đái tháo đường chưa được nghiên cứu. Không có dữ liệu có sẵn.

Ngừng điều trị

Nên tránh ngừng thuốc đột ngột. Khi ngừng điều trị bằng duloxetine, nên giảm dần liều trong khoảng thời gian ít nhất 1 đến 2 tuần để giảm nguy cơ hội chứng cai thuốc. Nếu các triệu chứng không dung nạp xảy ra sau khi giảm liều hoặc sau khi ngừng điều trị, có thể xem xét lại liều đã kê đơn trước đó. Sau đó, bác sĩ có thể tiếp tục giảm liều, nhưng với tốc độ dần dần.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời duloxetine với các chất ức chế monoamin oxydase không chọn lọc và không thể đảo ngược (MAOIs).

Bệnh gan dẫn đến suy gan.

Duloxetine không nên được sử dụng kết hợp với fluvoxamin, ciprofloxacin hoặc enoxacin (là các chất ức chế CYP1A2 mạnh) vì sự kết hợp này làm tăng nồng độ duloxetine trong huyết tương.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml / phút).

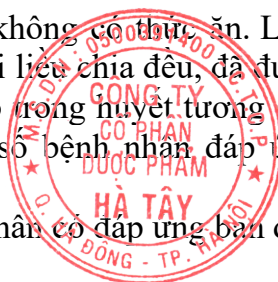
Chống chỉ định bắt đầu điều trị bằng duloxetine ở những bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được mà có nguy cơ bị khủng hoảng tăng huyết áp.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Hưng cảm và co giật

Duloxetine nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử hưng cảm hoặc được chẩn đoán rối loạn lưỡng cực và / hoặc co giật.

Giãn động tử



Bệnh giãn đồng tử đã được báo cáo liên quan đến duloxetine, do đó, nên thận trọng khi kê đơn duloxetine cho bệnh nhân bị tăng áp lực nội nhãn hoặc những người có nguy cơ mắc bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính.

Huyết áp và nhịp tim

Duloxetine có liên quan đến việc tăng huyết áp và tăng huyết áp rõ rệt trên lâm sàng ở một số bệnh nhân. Điều này có thể là do tác dụng noradrenergic của duloxetine. Các trường hợp con tăng huyết áp đã được báo cáo với duloxetine, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp trước đó. Do đó, ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp và / hoặc có bệnh tim mạch khác, nên theo dõi huyết áp, đặc biệt là trong tháng đầu điều trị. Nên thận trọng khi sử dụng duloxetine ở những bệnh nhân có thể bị thương tổn do tăng nhịp tim hoặc tăng huyết áp. Thận trọng khi sử dụng duloxetine với các thuốc có thể làm giảm quá trình trao đổi chất của nó. Đối với những bệnh nhân bị tăng huyết áp kéo dài trong khi dùng duloxetine, nên giảm liều hoặc ngừng thuốc dần dần. Ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được, không nên bắt đầu điều trị bằng duloxetine.

Suy thận

Tăng nồng độ duloxetine trong huyết tương xảy ra ở bệnh nhân suy thận nặng khi chạy thận nhân tạo (độ thanh thải creatinin < 30 ml / phút). Chống chỉ định dùng duloxetine cho bệnh nhân suy thận nặng. Xem mục cách dùng, liều dùng để biết thêm thông tin cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Hội chứng serotonin

Cũng như các tác nhân serotonergic khác, hội chứng serotonin, một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng, có thể xảy ra khi điều trị bằng duloxetine, đặc biệt là khi sử dụng đồng thời với các tác nhân serotonergic khác (bao gồm SSRI, SNRI, thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc triptans), với các tác nhân làm giảm chuyển hóa của serotonin như MAOIs, hoặc với thuốc chống loạn thần hoặc thuốc đối kháng dopamin khác có thể ảnh hưởng đến hệ thống dẫn truyền thần kinh serotonergic.

Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể bao gồm thay đổi trạng thái tâm thần (ví dụ như kích động, ảo giác, hôn mê), mất tự chủ (ví dụ nhịp tim nhanh, huyết áp không ổn định, tăng thân nhiệt), triệu chứng rối loạn thần kinh cơ (ví dụ như tăng phản xạ, mất phối hợp) và/ hoặc rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, tiêu chảy).

Nếu việc điều trị đồng thời duloxetine với các tác nhân serotonergic khác có thể ảnh hưởng đến hệ thống dẫn truyền thần kinh serotonergic và / hoặc dopaminergic trên lâm sàng, nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều.

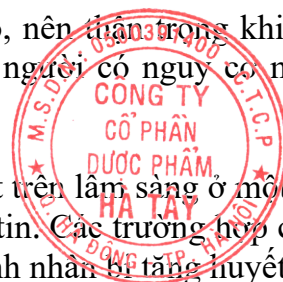
St John's Wort

Tác dụng không mong muốn của thuốc có thể thường gặp hơn khi dùng đồng thời duloxetine với các chế phẩm thảo dược có chứa St John's Wort (*Hypericum perforatum*).

Tự tử

Rối loạn trầm cảm chủ yếu và rối loạn lo âu lan tỏa: Trầm cảm có liên quan đến việc tăng nguy cơ có suy nghĩ tự tử, tự làm hại mình và tự tử (các sự kiện liên quan đến tự tử). Nguy cơ này vẫn tồn tại cho đến khi có sự thuyên giảm rõ rệt. Vì sự thuyên giảm có thể không xảy ra trong vài tuần đầu điều trị trở lên, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ cho đến khi có sự thuyên giảm rõ rệt. Có kinh nghiệm lâm sàng chung rằng nguy cơ tự tử có thể tăng lên trong giai đoạn đầu của sự phục hồi.

Các tình trạng tâm thần khác khi sử dụng duloxetine cũng có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ các sự kiện liên quan đến tự tử. Ngoài ra, những điều kiện này có thể là bệnh đồng mắc với rối loạn trầm cảm chủ yếu. Do đó, các biện pháp phòng ngừa tương tự khi điều trị bằng duloxetine ở bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm chủ yếu nên được áp dụng khi điều trị bằng duloxetine ở bệnh nhân mắc các rối loạn tâm thần khác.



Bệnh nhân có tiền sử liên quan đến tự tử hoặc ở những người có suy nghĩ tự tử rõ rệt trước khi bắt đầu điều trị bằng duloxetine, được biết là có nguy cơ cao hơn về ý nghĩ tự tử hoặc hành vi tự tử và cần được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị. Một phân tích tổng hợp trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược sử dụng các thuốc chống trầm cảm trong điều trị các rối loạn tâm thần cho thấy tăng nguy cơ hành vi tự tử với thuốc chống trầm cảm so với giả dược ở bệnh nhân dưới 25 tuổi.

Các trường hợp có ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử đã được báo cáo trong khi điều trị bằng duloxetine hoặc sớm sau khi ngừng điều trị.

Giám sát chặt chẽ bệnh nhân, đặc biệt là những người có nguy cơ cao, nên kèm với liệu pháp sản phẩm thuốc, đặc biệt là khi mới điều trị và sau khi thay đổi liều. Bệnh nhân cùng người chăm sóc bệnh nhân nên được cảnh báo về sự cần thiết phải theo dõi bất kỳ tình trạng nào xấu đi trên lâm sàng, hành vi hoặc suy nghĩ tự tử, thay đổi bất thường trong hành vi và cần tìm tư vấn y tế ngay lập tức nếu có các triệu chứng này.

Đau do tổn thương thần kinh ở những người bị đái tháo đường: Cũng như các thuốc khác có tác dụng dược lý tương tự (thuốc chống trầm cảm), các trường hợp có ý tưởng tự tử và hành vi tự tử đã được báo cáo trong khi điều trị bằng duloxetine hoặc sớm sau khi ngừng điều trị. Liên quan đến các yếu tố nguy cơ tự tử trong trầm cảm, xem ở trên. Các bác sĩ nên khuyến khích bệnh nhân báo cáo bất kỳ suy nghĩ hoặc cảm xúc đau khổ bất cứ lúc nào.

Sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi

Không nên sử dụng duloxetine ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Các hành vi liên quan đến tự tử (cố gắng tự tử và suy nghĩ tự tử) và sự thù địch (chủ yếu là gây hấn, hành vi đối nghịch và tức giận) được quan sát thường xuyên hơn trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm so với những người được điều trị bằng giả dược. Nếu dựa trên nhu cầu lâm sàng, quyết định điều trị bằng duloxetine vẫn được đưa ra, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về sự xuất hiện của các triệu chứng tự tử. Ngoài ra, còn thiếu dữ liệu an toàn dài hạn ở trẻ em và thanh thiếu niên liên quan đến tăng trưởng, trưởng thành và phát triển nhận thức, hành vi.

Xuất huyết

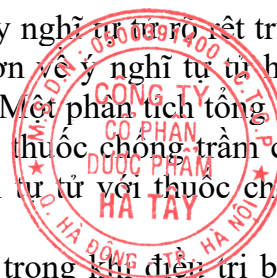
Đã có báo cáo về xuất huyết bất thường, chẳng hạn như bầm máu, ban xuất huyết và xuất huyết tiêu hóa khi sử dụng các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs) và ức chế tái hấp thu serotonin / noradrenalin (SNRI), bao gồm cả duloxetine. Duloxetine có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết sau sinh. Thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu và / hoặc các sản phẩm thuốc được biết là ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu (ví dụ NSAID hoặc acid acetylsalicylic (ASA)) và ở những bệnh nhân đã biết có xu hướng chảy máu.

Hạ natri máu

Hạ natri máu đã được báo cáo khi dùng duloxetine, bao gồm cả những trường hợp có natri máu thấp hơn 110 mmol/ l. Hạ natri máu có thể do hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH). Phần lớn các trường hợp hạ natri máu đã được báo cáo ở người cao tuổi, đặc biệt là khi kết hợp với tiền sử gần đây, hoặc có khuynh hướng dễ bị hạ natri máu, thay đổi cân bằng chất lỏng. Cẩn thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị hạ natri máu, như bệnh nhân cao tuổi, xơ gan, mất nước hoặc bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu.

Ngừng điều trị

Các triệu chứng cai thuốc khi ngừng điều trị bằng duloxetine là phổ biến, đặc biệt nếu ngừng thuốc đột ngột. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn gặp phải khi ngừng điều trị đột ngột xảy ra ở khoảng 45% bệnh nhân được điều trị bằng duloxetine và 23% bệnh nhân dùng giả dược.



Nguy cơ của các triệu chứng cai nghiện được quan sát với SSRI và SNRI có thể phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm thời gian, liều điều trị và tốc độ giảm liều. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất được liệt kê trong mục Tác dụng không mong muốn của thuốc. Nói chung, các triệu chứng này từ nhẹ đến trung bình, tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, chúng có thể nặng. Chúng thường xảy ra trong vài ngày đầu sau khi ngừng điều trị, nhưng đã có những báo cáo rất hiếm về các triệu chứng như vậy ở những bệnh nhân vô tình bỏ lỡ một liều thuốc. Nói chung, các triệu chứng này là tự khỏi và thường hết trong vòng 2 tuần, mặc dù ở một số bệnh nhân chúng có thể kéo dài (2-3 tháng trở lên). Do đó, nên giảm dần liều duloxetine trong khoảng thời gian không dưới 2 tuần trước khi ngừng điều trị, tùy theo nhu cầu của bệnh nhân.

Người cao tuổi

Dữ liệu về việc sử dụng duloxetine 120 mg ở bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn trầm cảm nặng và rối loạn lo âu lan tỏa còn hạn chế. Do đó, cần thận trọng khi điều trị bằng duloxetine cho người cao tuổi với liều tối đa.

Bệnh ngồi không yên / Tâm lý bồn chồn

Việc sử dụng duloxetine có liên quan đến sự phát triển của bệnh ngồi không yên, đặc trưng bởi sự bồn chồn hoặc khó chịu và cần phải di chuyển, thường đi kèm với việc không thể ngồi hoặc đứng yên. Điều này rất có thể xảy ra trong vài tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân phát triển các triệu chứng này, việc tăng liều có thể gây bất lợi.

Sản phẩm thuốc có chứa duloxetine

Duloxetine được sử dụng dưới các biệt dược khác nhau trong một số chỉ định (điều trị đau do tổn thương thần kinh ở những người bị đái tháo đường, rối loạn trầm cảm chủ yếu, rối loạn lo âu lan tỏa và tiểu không tự chủ). Nên tránh sử dụng nhiều hơn một trong những sản phẩm này.

Viêm gan / Tăng enzym gan

Các trường hợp tổn thương gan, bao gồm tăng men gan nặng (> 10 lần giới hạn trên của mức bình thường), viêm gan và vàng da đã được báo cáo khi sử dụng duloxetine. Hầu hết chúng xảy ra trong những tháng đầu điều trị. Tổn thương gan chủ yếu là tế bào gan. Duloxetine nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng các sản phẩm thuốc khác liên quan đến tổn thương gan.

Rối loạn chức năng tình dục

Các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) / chất ức chế tái hấp thu serorein norepinephrin (SNRI) có thể gây ra các triệu chứng rối loạn chức năng tình dục. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng tình dục kéo dài trong đó các triệu chứng vẫn tiếp tục mặc dù đã ngừng sử dụng SSRI / SNRI.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai:

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng duloxetine ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản ở mức phơi nhiễm toàn thân (AUC) của duloxetine thấp hơn so với phơi nhiễm tối đa trên lâm sàng.

Những nguy cơ tiềm ẩn trên người chưa xác định được.

Dữ liệu dịch tễ học cho thấy việc sử dụng SSRI trong thai kỳ, đặc biệt là ở thai kỳ muộn, có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN). Mặc dù không có nghiên cứu nào điều tra về sự liên quan của PPHN với điều trị SNRI, nhưng nguy cơ tiềm ẩn này không thể loại trừ với duloxetine, có tính đến cơ chế hoạt động liên quan (ức chế tái hấp thu serotonin).

Cũng như các thuốc serotonergic khác, các triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh sau khi sử dụng duloxetine ở mẹ gần lúc sinh. Các triệu chứng cai thuốc khi dùng duloxetine

có thể bao gồm hạ huyết áp, run rẩy, bồn chồn, khó ăn uống, suy hô hấp và co giật. Phần lớn các trường hợp xảy ra khi sinh hoặc trong một vài ngày sau khi sinh.

Dữ liệu quan sát đã cung cấp bằng chứng về việc tăng nguy cơ (dưới 2 lần) xuất huyết sau sinh sau khi dùng duloxetine trong tháng trước khi sinh.

Duloxetine chỉ nên được sử dụng ở phụ nữ có thai nếu lợi ích tiềm năng cao hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Bệnh nhân nữ cần thông báo cho bác sĩ của họ nếu họ có thai, hoặc có ý định mang thai trong khi điều trị.

Khả năng sinh sản:

Trong các nghiên cứu trên động vật, duloxetine không có tác dụng đối với khả năng sinh sản của giống đực và tác dụng trên giống cái chỉ rõ ràng ở liều gây ra độc tính trên động vật mẹ.

Phụ nữ cho con bú:

Duloxetine được bài tiết rất ít vào sữa mẹ, dựa trên nghiên cứu trên 6 bệnh nhân đang cho con bú ngừng cho con bú. Liều trẻ sơ sinh hàng ngày ước tính theo mg / kg là khoảng 0,14% liều trên mẹ. Vì sự an toàn của duloxetine ở trẻ sơ sinh chưa được biết đến, không khuyến cáo sử dụng duloxetine ở phụ nữ cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của duloxetine đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Duloxetine có thể gây an thần và chóng mặt. Bệnh nhân nên được hướng dẫn rằng nếu gặp phải tình trạng an thần hoặc chóng mặt, nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

11.1. Tương tác của thuốc:

Các chất ức chế monoamin oxidase (MAOIs):

Do nguy cơ mắc hội chứng serotonin, không nên dùng duloxetine kết hợp với các thuốc ức chế monoamin oxydase không chọn lọc, không thể đảo ngược (MAOIs) hoặc trong vòng ít nhất 14 ngày sau khi ngừng điều trị bằng MAOI. Dựa trên thời gian bán thải của duloxetine, nên cho phép ít nhất 5 ngày sau khi ngừng duloxetine trước khi bắt đầu MAOI.

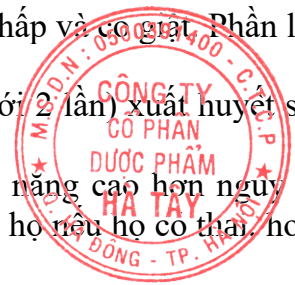
Việc sử dụng đồng thời duloxetine với các MAOI chọn lọc, có thể đảo ngược như moclobemid, không được khuyến cáo. Linezolid là một MAOI không chọn lọc có thể đảo ngược và không nên dùng cho bệnh nhân điều trị bằng duloxetine.

Các chất ức chế CYP1A2: Vì CYP1A2 có liên quan đến chuyển hóa duloxetine, dùng đồng thời duloxetine với các chất ức chế mạnh CYP1A2 có thể dẫn đến nồng độ duloxetine cao hơn. Fluvoxamin (100 mg mỗi ngày một lần), một chất ức chế mạnh CYP1A2, làm giảm độ thanh thải huyết tương của duloxetine khoảng 77% và tăng AUC_{0-t} 6 lần. Do đó, không nên dùng duloxetine kết hợp với các thuốc ức chế mạnh CYP1A2 như fluvoxamin.

Các thuốc tác động trên CNS: Nguy cơ khi sử dụng duloxetine kết hợp với các thuốc có tác động trên CNS khác chưa được đánh giá một cách có hệ thống, trừ các trường hợp được mô tả trong phần này. Do đó, cần thận trọng khi dùng duloxetine kết hợp với các sản phẩm hoặc thuốc có tác động trên CNS khác, bao gồm cả rượu và các thuốc an thần (ví dụ benzodiazepin, morphinomimetic, thuốc chống loạn thần, phenobarbital, thuốc chống dị ứng).

Tác nhân serotonergic: Trong những trường hợp hiếm gặp, hội chứng serotonin đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng SSRI / SNRI đồng thời với các tác nhân serotonergic. Nên thận trọng khi dùng duloxetine đồng thời với các tác nhân serotonergic như SSRIs, SNRIs, thuốc chống trầm cảm ba vòng như clomipramin hoặc amitriptylin, MAOIs như moclobemid hoặc linezolid, St John Wort (*Hypericum perforatum*) hoặc triptans, tramadol, pethidin và tryptophan.

Tác động của duloxetine đối với các sản phẩm thuốc khác



Các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP1A2: Dược động học của theophyllin, cơ chất của CYP1A2, không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng chung với duloxetine (60 mg hai lần mỗi ngày).

Các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6: Duloxetine là một chất ức chế vừa phải CYP2D6. Khi dùng duloxetine liều 60 mg hai lần mỗi ngày với một liều desipramin, cơ chất của CYP2D6, AUC của desipramin tăng gấp 3 lần. Việc sử dụng đồng thời duloxetine (40 mg hai lần mỗi ngày) làm tăng AUC ở trạng thái ổn định của tolterodine (2 mg hai lần mỗi ngày), nhưng không ảnh hưởng đến dược động học của chất chuyển hóa 5-hydroxyl có hoạt tính của nó và không nên điều chỉnh liều. Cần thận trọng khi dùng đồng thời duloxetine với các sản phẩm thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2D6 (risperidon, thuốc chống trầm cảm ba vòng [TCAs] như nortriptylin, amitriptylin và imipramin), đặc biệt nếu chúng có chỉ số điều trị hẹp như flecainid, propafenon và metoprolol).

Thuốc tránh thai đường uống và các tác nhân steroid khác: Kết quả nghiên cứu *in vitro* chứng minh rằng duloxetine không gây cảm ứng CYP3A. Các nghiên cứu tương tác thuốc *in vivo* đặc hiệu đã không được thực hiện.

Thuốc chống đông máu và thuốc chống kết tập tiểu cầu: Cần thận trọng khi dùng duloxetine kết hợp với thuốc chống đông đường uống hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu do tăng nguy cơ chảy máu bởi tương tác dược lực học. Mặt khác, tăng INR đã được báo cáo khi duloxetine được dùng chung cho bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin. Tuy nhiên, dùng đồng thời duloxetine với warfarin trong điều kiện ổn định, ở những người tình nguyện khỏe mạnh không dẫn đến thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng từ chỉ số cơ bản hoặc dược động học của R- hoặc S-warfarin.

Tác động của các sản phẩm thuốc khác đối với duloxetine

Thuốc kháng acid và thuốc đối kháng H₂: Phối hợp duloxetine với thuốc kháng acid có chứa nhôm và magesi hoặc duloxetine với famotidin, không có tác dụng đáng kể về tốc độ hoặc mức độ hấp thu của duloxetine sau khi uống liều 40 mg.

Các chất gây cảm ứng CYP1A2: Các phân tích dược động học cho thấy những người hút thuốc có nồng độ duloxetine trong huyết tương thấp hơn gần 50% so với những người không hút thuốc.

11.2. Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

a. Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng duloxetine là buồn nôn, nhức đầu, khô miệng, buồn ngủ và chóng mặt. Tuy nhiên, phần lớn các tác dụng không mong muốn thường gặp là nhẹ đến trung bình; chúng thường xuất hiện sớm khi bắt đầu điều trị và hầu hết có xu hướng giảm ngay cả khi tiếp tục điều trị.

b. Tóm tắt tổng hợp các tác dụng không mong muốn

Bảng 1 đưa ra các tác dụng không mong muốn quan sát được từ báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát và đối chứng giả dược.

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn của thuốc

Ước tính tần suất: Rất thường gặp (1/10), thường gặp (1/100 đến < 1/10), ít gặp (1 / 1000 đến < 1/100), hiếm gặp (1 / 10000 đến < 1 / 1000), rất hiếm gặp (< 1 / 10000).

Trong mỗi nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
<i>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</i>				
		Viêm thanh quản		
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch</i>				
			Phản ứng phản vệ Quá mẫn	
<i>Rối loạn nội tiết</i>				
			Suy giáp	
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>				
	Giảm thèm ăn	Tăng đường huyết (được báo cáo đặc biệt ở bệnh nhân tiểu đường)	Mất nước Hạ natri máu SIADH ⁶	
<i>Rối loạn tâm thần</i>				
	Mất ngủ Giảm ham muốn tình dục Lo lắng Cực khoái bất thường Giấc mơ bất thường	Ý tưởng tự tử ^{5,7} Rối loạn giấc ngủ Chứng nghiền răng Mất phương hướng Thờ ơ	Hành vi tự tử ^{5,7} Hưng cảm Ảo giác Hưng hăng và tức giận ⁴	
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>				
Đau đầu Ngủ gà	Chóng mặt Ngủ lịm Run Dị cảm	Giật rung cơ Bệnh ngồi không yên ⁷ Trạng thái bồn chồn Rối loạn tập trung Loạn vị giác Rối loạn vận động Hội chứng chân không yên Giấc ngủ kém chất lượng	Hội chứng serotonin ⁶ Co giật ¹ Vận động không ngừng ⁶ Hội chứng ngoại tháp ⁶	
<i>Rối loạn mắt</i>				
	Nhìn mờ	Giãn đồng tử Giảm thị lực	Bệnh tăng nhãn áp	
<i>Rối loạn tai và tai trong</i>				
	Ù tai ¹	Chóng mặt Đau tai		
<i>Rối loạn tim</i>				
	Đánh trống ngực	Nhịp tim nhanh		



		Rối loạn nhịp thất, chủ yếu là rung nhĩ		
<i>Rối loạn mạch máu</i>				
	Tăng áp lực máu ³ Đỏ bừng	Ngất ² Tăng huyết áp ^{3, 7} Hạ huyết áp thể đứng ² Lạnh ngoại biên	Con khủng hoảng tăng huyết áp ^{3, 6}	
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>				
	Ngáp	Co thắt cổ họng Chảy máu cam	Bệnh phổi kẽ ¹⁰ Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan ⁶	
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>				
Buồn nôn Khô miệng	Táo bón Tiêu chảy Đau bụng Nôn Khó tiêu Đầy hơi	Xuất huyết tiêu hóa ⁷ Viêm dạ dày ruột Ợ hơi Viêm dạ dày Chứng khó nuốt	Viêm miệng Đi ngoài ra máu Hơi thở có mùi Viêm đại tràng vi thể ⁹	
<i>Rối loạn gan mật</i>				
		Viêm gan ³ Men gan cao (ALT, AST, alkaline phosphatase) Tổn thương gan cấp tính	Suy gan ⁶ Vàng da ⁶	
<i>Rối loạn da và các mô dưới da</i>				
	Tăng tiết mồ hôi Phát ban	Đỏ mồ hôi trộm Viêm da tiếp xúc Toát mồ hôi Phản ứng nhạy cảm ánh sáng Tăng xu hướng bầm tím	Hội chứng Stevens-Johnson ⁶ Phù mạch máu não ⁶	Viêm mạch máu dưới da
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>				
	Đau cơ xương khớp Co thắt cơ	Cứng cơ Chứng giat cơ	Cứng hàm	
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>				
	Tiểu khó Tiểu rắt	Bí tiểu Nghẽn đường niệu Tiểu đêm Đa niệu Giảm lưu lượng nước tiểu	Mùi nước tiểu bất thường	



Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú				
	Rối loạn cương dương Rối loạn xuất tinh Xuất tinh chậm	Xuất huyết âm đạo Rối loạn kinh nguyệt Rối loạn chức năng tình dục Đau tinh hoàn	Triệu chứng mãn kinh Hội chứng đa tiết sữa Tăng prolactin máu Xuất huyết sau sinh ⁶	
Rối loạn chung và tại chỗ				
	Suy sụp ⁸ Mệt mỏi	Đau ngực ⁷ Cảm giác bất thường Cảm thấy lạnh Khát nước Ốn lạnh Mệt mỏi Cảm thấy nóng Rối loạn dáng đi		
Xét nghiệm				
	Giảm cân	Tăng cân Tăng creatine phosphokinase máu Tăng kali máu	Tăng cholesterol máu	

¹ Trường hợp co giật và các trường hợp ù tai đã được báo cáo sau khi ngừng điều trị.

² Trường hợp hạ huyết áp thể đứng và ngất đã được báo cáo đặc biệt là khi bắt đầu điều trị.

³ Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

⁴ Các trường hợp gây hấn và tức giận đã được báo cáo khi mới bắt đầu điều trị hoặc sau khi ngừng điều trị.

⁵ Các trường hợp có ý tưởng tự tử và hành vi tự tử đã được báo cáo trong khi điều trị bằng duloxetine hoặc sớm sau khi ngừng điều trị (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

⁶ Tần suất ước tính các tác dụng không mong muốn sau khi đưa thuốc ra thị trường; không được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược.

⁷ Không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược.

⁸ Suy sụp thường gặp hơn ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi).

⁹ Tần suất ước tính dựa trên tất cả các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng.

¹⁰ Tần suất ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát có đối chứng giả dược.

c. Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Ngừng duloxetine (đặc biệt khi đột ngột) thường dẫn đến các triệu chứng cai thuốc. Chóng mặt, rối loạn cảm giác (bao gồm cả dị cảm hoặc cảm giác giống như điện giật, đặc biệt là ở đầu), rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và mơ thấy ác mộng), mệt mỏi, buồn ngủ, kích động hoặc lo lắng, buồn nôn và/hoặc nôn, run, nhức đầu, đau cơ, dễ bị kích thích, tiêu chảy, hội chứng tăng tiết mồ hôi và chóng mặt là những phản ứng được báo cáo thường xuyên nhất.

Nói chung, đối với SSRI và SNRI, các tác dụng không mong muốn này ở mức độ nhẹ đến trung bình và tự khỏi; tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, chúng có thể nặng và/hoặc kéo

dài. Do đó, khi không cần tiếp tục điều trị bằng duloxetine, nên ngừng duloxetine dần dần bằng cách giảm liều.

Trong giai đoạn 12 tuần của ba thử nghiệm lâm sàng cấp tính với duloxetine ở bệnh nhân đau do tổn thương thần kinh ở những người bị đái tháo đường, sự tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa thống kê của đường huyết lúc đói được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng duloxetine. HbA_{1c} ổn định ở cả bệnh nhân điều trị bằng duloxetine và giả dược. Trong giai đoạn mở rộng của các nghiên cứu này kéo dài tới 52 tuần, đã có sự gia tăng HbA_{1c} ở cả nhóm dùng duloxetine và được chăm sóc thường quy, nhưng mức tăng trung bình cao hơn 0,3% ở nhóm được điều trị bằng duloxetine. Cũng có sự tăng nhẹ đường huyết lúc đói và tổng lượng cholesterol ở bệnh nhân điều trị bằng duloxetine, trong khi các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy sự giảm nhẹ ở nhóm được chăm sóc thường quy.

Khoảng QT ở những bệnh nhân dùng duloxetine không khác biệt so với ở những bệnh nhân dùng placebo. Không có sự khác biệt lâm sàng đáng kể được quan sát cho phép đo QT, PR, QRS, hoặc QTcB giữa bệnh nhân dùng duloxetine và dùng placebo.

Trẻ em

Tổng cộng có 509 bệnh nhân trẻ em từ 7 - 17 tuổi bị trầm cảm và 241 bệnh nhân trẻ em từ 7 - 17 tuổi bị rối loạn lo âu lan tỏa được điều trị bằng duloxetine trong các thử nghiệm lâm sàng. Nói chung, tác dụng không mong muốn của duloxetine ở trẻ em và thanh thiếu niên tương tự như ở người lớn.

Tổng cộng có 46 bệnh nhân trẻ em ban đầu được chọn ngẫu nhiên dùng duloxetine trong các thử nghiệm lâm sàng đã giảm 0,1 kg trọng lượng trung bình sau 10 tuần so với mức tăng trung bình 0,9 kg ở 353 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Sau đó, trong thời gian 4 - 6 tháng, trung bình bệnh nhân có xu hướng phục hồi tỷ lệ phần trăm cân nặng dự kiến dựa trên dữ liệu từ các nhóm dân số phù hợp về lứa tuổi và giới tính.

Trong các nghiên cứu lên đến 9 tháng, một sự giảm trung bình 1% của chiều cao (giảm 2% ở trẻ em từ 7 - 11 tuổi và tăng 0,3% ở thanh thiếu niên từ 12-17 tuổi) đã được quan sát khi sử dụng duloxetine ở bệnh nhân trẻ em.

13. Quá liều và cách xử trí:

- Quá liều:

Các trường hợp quá liều khi dùng duloxetine 5400 mg đơn độc hoặc kết hợp với các sản phẩm thuốc khác đã được báo cáo. Một số trường hợp tử vong đã xảy ra, chủ yếu là do quá liều khi dùng duloxetine kết hợp với các sản phẩm thuốc khác, nhưng cũng chỉ với duloxetine liều khoảng 1000 mg. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều (duloxetine đơn độc hoặc kết hợp với các sản phẩm thuốc khác) bao gồm buồn ngủ, hôn mê, hội chứng serotonin, co giật, nôn và nhịp tim nhanh.

- Cách xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu được biết đến với duloxetine, nhưng nếu hội chứng serotonin xảy ra, điều trị đặc hiệu (như với cyproheptadin và / hoặc kiểm soát nhiệt độ) có thể được xem xét. Nên hỗ trợ đường thở. Theo dõi các dấu hiệu tim cùng với các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng thích hợp. Rửa dạ dày có thể được chỉ định nếu được thực hiện ngay sau khi uống quá liều hoặc ở bệnh nhân có triệu chứng. Than hoạt tính có thể hữu ích trong việc hạn chế hấp thu thuốc. Duloxetine có thể tích phân bố lớn và thuốc lợi tiểu cường bức, truyền máu và thẩm phân đường như không có tác dụng.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống trầm cảm. Mã ATC: N06AX21.

Cơ chế hoạt động

Duloxetine là một chất ức chế tái hấp thu serotonin (5-HT) và noradrenalin (NA). Nó ức chế yếu tái hấp thu dopamin, không có ái lực rõ rệt đối với các thụ thể histaminergic,

dopaminergic, cholinergic và adrenergic. Duloxetine phụ thuộc vào liều làm tăng nồng độ serotonin và noradrenalin ngoại bào ở các vùng não khác nhau của động vật.

Tác dụng dược lực học

Duloxetine bình thường hóa ngưỡng đau trong một số mô hình tiền lâm sàng của đau thần kinh, đau do viêm và tác dụng ức chế đau giảm dần trong một mô hình đau dai dẳng. Tác dụng ức chế đau của duloxetine được cho là kết quả của việc tăng cường ức chế các đường ức chế đau hướng xuống (Descending inhibitory pain pathways) trong hệ thống thần kinh trung ương.

15. Đặc tính dược động học:

Duloxetine được dùng như một enantiomer đơn độc. Duloxetine được chuyển hóa rộng rãi bởi các enzym oxy hóa (CYP1A2 và CYP2D6 đa hình), sau đó là liên hợp. Dược động học của duloxetine thể hiện tính biến thiên xen kẽ lớn (thường là 50 - 60%), một phần do giới tính, tuổi tác, tình trạng hút thuốc và tình trạng chuyển hóa bởi CYP2D6.

Hấp thu: Duloxetine được hấp thu tốt sau khi uống, với C_{max} đạt được vào 6 giờ sau khi uống. AUC của duloxetine dao động từ 32% đến 80% (trung bình là 50%). Thức ăn làm chậm thời gian đạt C_{max} từ 6 - 10 giờ và nó làm giảm nhẹ mức độ hấp thu (khoảng 11%). Những thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

Phân bố: Duloxetine liên kết khoảng 96% với protein huyết tương của người. Duloxetine liên kết với cả albumin và α_1 - acid glycoprotein. Liên kết với protein không bị ảnh hưởng bởi suy thận hoặc gan.

Chuyển hóa: Duloxetine được chuyển hóa rộng rãi và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Cả cytochrom P450-2D6 và 1A2 đều xúc tác cho sự hình thành của hai chất chuyển hóa chính là liên hợp glucuronid của 4-hydroxy duloxetine và liên hợp sulfat của 5-hydroxy, 6-methoxy duloxetine. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, các chất chuyển hóa lưu hành của duloxetine được coi là không có tác dụng dược lý. Dược động học của duloxetine ở những bệnh nhân chuyển hóa kém liên quan đến CYP2D6 chưa được nghiên cứu cụ thể. Dữ liệu hạn chế cho thấy nồng độ duloxetine trong huyết tương cao hơn ở những bệnh nhân này.

Thải trừ: Thời gian bán thải của duloxetine dao động từ 8 - 17 giờ (trung bình là 12 giờ). Sau một liều tiêm tĩnh mạch, độ thanh thải trong huyết tương của duloxetine dao động từ 22 lít/giờ đến 46 lít/giờ (trung bình là 36 lít/giờ). Sau một liều uống duloxetine, độ thanh thải trong huyết tương của duloxetine dao động từ 33 đến 261 lít/giờ (trung bình 101 lít/giờ).

Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính: Sự khác biệt về dược động học đã được xác định giữa nam và nữ (độ thanh thải huyết tương thấp hơn khoảng 50% ở nữ). Tuy nhiên, sự khác biệt về dược động học dựa trên giới tính không biện minh cho khuyến cáo sử dụng liều thấp hơn cho bệnh nhân nữ.

Tuổi: Sự khác biệt về dược động học đã được xác định giữa phụ nữ trẻ và phụ nữ cao tuổi (≥ 65 tuổi) (AUC tăng khoảng 25% và thời gian bán thải dài hơn khoảng 25% ở người cao tuổi), mặc dù mức độ của những thay đổi này không đủ để điều chỉnh liều theo khuyến cáo chung, cần thận trọng khi điều trị cho người cao tuổi.

Suy thận: Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) được lọc máu có giá trị C_{max} và AUC của duloxetine cao gấp 2 lần so với các đối tượng khỏe mạnh. Dữ liệu dược động học về duloxetine bị hạn chế ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Suy gan: Bệnh suy gan vừa phải (Child-Pugh nhóm B) ảnh hưởng đến dược động học của duloxetine. So với các đối tượng khỏe mạnh, độ thanh thải huyết tương của duloxetine thấp hơn 79%, thời gian bán thải ở giai đoạn cuối dài hơn 2,3 lần và AUC cao hơn 3,7 lần ở bệnh nhân suy gan vừa phải. Dược động học của duloxetine và các chất chuyển hóa của nó chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc nặng.

Phụ nữ cho con bú: Việc sử dụng duloxetine đã được nghiên cứu ở 6 phụ nữ cho con bú ít nhất 12 tuần sau khi sinh. Duloxetine được phát hiện trong sữa mẹ và nồng độ ở trạng thái ổn

định trong sữa mẹ là khoảng 1/ 4 so với trong huyết tương. Lượng duloxetine trong sữa mẹ là khoảng 7 phút/ ngày khi dùng liều 40 mg hai lần mỗi ngày. Thời kỳ cho con bú không ảnh hưởng đến dược động học của duloxetine.

Trẻ em: Dược động học của duloxetine ở bệnh nhân trẻ em từ 7 - 17 tuổi bị rối loạn trầm cảm chủ yếu sau khi uống 20 - 120 mg duloxetine trong một chế độ dùng thuốc hàng ngày dựa trên dữ liệu từ 3 nghiên cứu. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của duloxetine được dự đoán ở bệnh nhân trẻ em chủ yếu nằm trong phạm vi nồng độ được quan sát ở bệnh nhân trưởng thành.

16. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

- Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. **Không được dùng thuốc đã quá hạn dùng.**

- Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Tên cơ sở sản xuất : CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203 FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685 FAX: 024.33829054

Hotline: 024.33522525

