

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YENTREVE 40 mg kova enterokapseli.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 40 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi kapseli voi sisältää jopa 74 mg sakkaroosia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli.

Kapselissa on läpinäkymätön, oranssi runko-osa, jossa merkintä '40 mg' ja läpinäkymätön sininen kansiosa, jossa tunnistenumero '9545'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

YENTREVE on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean ponnistusinkontinenssin (SUI) hoitoon naisille.

YENTREVE on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

YENTREVEN suositusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa aterioista riippumatta. Potilaan tila tulisi arvioida uudelleen 2–4 hoitoviikon kuluttua hoidon hyödyn ja siedettävyyden määrittämiseksi. Joillekin potilaille voi olla hyödyksi aloittaa hoito 20 mg:n annoksella kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, ennen kuin annos nostetaan suositeltuun 40 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen asteittain nostaminen voi vähentää vaikkakaan ei poistaa pahoinvoinnin ja huimauksen riskiä.

Saatavilla on myös 20 mg:n kapseli. Kuitenkin tieto YENTREVEN tehokkuudesta annoksella 20 mg kahdesti vuorokaudessa on rajallista.

YENTREVEN teho on arvioitu 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. Hoidon hyöty tulisi määrittää säännöllisin väliajoin.

YENTREVEN ja lantionpohjan lihaksiston harjoitusten (PFMT, Pelvic Floor Muscle Training,) yhdistäminen saattaa olla tehokkaampi hoitokeino kuin jompikumpi hoito yksinään. Lantionpohjan lihaksiston harjoituksia suositellaan harkittavaksi lääkehoidon ohella.

Maksan vajaatoiminta

YENTREVEä ei saa käyttää naisille, joilla on maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min). YENTREVEä ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Duloksetiinin turvallisuutta ja tehoa ponnistusinkontinenssin hoidossa ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

Hoidon lopettaminen

Hoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää. Kun YENTREVE-hoito lopetetaan annosta tulee pienentää asteittain vähintään 1-2 viikon aikana vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen seurauksena ilmaantuu sietämättömiä oireita, voidaan harkita hoidon aloittamista uudelleen aikaisemmin käytetyllä annoksella. Myöhemmin lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta vielä enemmän asteittain.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

YENTREVEä ei tule käyttää epäselektiivisten, irreversiibelien MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

YENTREVEä ei tule käyttää yhdessä CYP1A2-estäjien kuten fluvoksamiinin, siprofloksasiinin tai enoksasiinin kanssa, sillä näiden yhdistelmä nostaa duloksetiinipitoisuuksia plasmassa (katso kohta 4.5).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4).

YENTREVE-hoidon aloitus on kontraindikoitu potilailla, joilla on hoitamaton verenpainetauti, mikä voisi saattaa potilaat mahdollisen hypertensiivisen kriisin vaaraan (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

YENTREVEä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on esiintynyt maniaa tai diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja/tai kouristuksia.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muiden serotonergisten lääkkeiden yhteydessä, duloksetiinihoidonkin yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinisyndrooma, joka on potentiaalisesti hengenvaarallinen tila. Tämä on mahdollista erityisesti silloin, kun duloksetiinia käytetään samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien SSRI:t, SNRI:t, trisykliset masennuslääkkeet ja triptaanit), serotoniinin metaboliaa heikentävien lääkkeiden, kuten MAO:n estäjien, tai antipsykoottien tai muiden dopamiiniantagonistien kanssa, jotka saattavat vaikuttaa serotonergisiin välittäjäainejärjestelmiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Serotoniinisyndrooman oireisiin voi kuulua psyykkisen tilan muutoksia (kuten agitaatio, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston epävakausta (kuten takykardia, epävakaata verenpainetta,

hypertermia), neuromuskulaariset poikkeamat (kuten hyperrefleksia, koordinaatiokyvyn heikkeneminen) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos duloksetiin ja muiden serotonergisten lääkkeiden, jotka voivat vaikuttaa serotonergisiin ja/tai dopaminergisiin välittäjäainejärjestelmiin, yhtäaikaista käyttöä on kliinisesti perusteltua, pitää potilasta seurata huolellisesti etenkin hoidon alussa ja annosta suurennettaessa.

Mäkikuisma

Haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin, jos YENTREVEä käytetään samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Mydriaasi

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu mydriaasia, joten duloksetiinia tulee määrätä varoen potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys

Duloksetiinin käyttöön on joillakin potilailla liittynyt verenpaineen nousua ja kliinisesti merkitsevää hypertensiota. Tämä saattaa johtua duloksetiinin noradrenergisesta vaikutuksesta. Hypertensiivistä kriisiä on raportoitu duloksetiinin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, joilla on jo kohonnut verenpaine. Siitä syystä potilaille, joilla tiedetään olevan hypertensio ja/tai jokin sydänsairaus, suositellaan verenpaineen seuranta erityisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Varovaisuutta tulee noudattaa duloksetiinin käytössä potilaille, joiden vointi saattaa vaarantua kohonneen sydämen lyöntitiheyden tai verenpaineen nousun seurauksena. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa sen metaboliaan (ks. kohta 4.5). Duloksetiiniannoksen pienentämistä tai asteittaista hoidon lopettamista tulee harkita potilailla, joiden verenpaine pysyy korkealla hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Duloksetiinihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden verenpaine ei ole tasapainossa (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman duloksetiinipitoisuuden suurenemista on esiintynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, katso kohta 4.3. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, katso kohta 4.2.

Verenvuoto

Verenvuotoa, kuten mustelmanmuodostusta, purppuraa ja suolistovuotoja on ilmoitettu selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) myös duloksetiinin käytön yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät veren hyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet tai asetosalisyylihappo (ASA)) sekä potilailla, joilla on verenvuototaipumus.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä etenkin jos hoito lopetetaan äkillisesti. (katso kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittavaikutuksia esiintyi YENTREVE-hoidossa olleista potilaista noin 44 %:lla ja potilaista, jotka olivat saaneet plasebohoitoa 24 %:lla.

Riski vieroitusoireisiin SSRI:n ja SRNI:n yhteydessä saattaa riippua monista tekijöistä sisältäen hoidon keston ja annoksen sekä annoksen pienentämisen. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4.8. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla oireet saattavat olla vaikea-asteisia. Ne yleensä ilmaantuvat muutamien ensimmäisten päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Tällaisia oireita on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, jotka ovat tahattomasti jättäneet lääkkeen ottamatta. Yleensä nämä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti kahden viikon sisällä, vaikka jollain yksilöllä ne saattavat pitkittyä (2-3 kuukautta tai enemmän). Siksi on järkevää, että duloksetiinia vähennetään asteittain hoidon lopettamisen yhteydessä vähintään kahden viikon ajan potilaan tarpeet huomioiden (katso kohta 4.2).

Hyponatremia

YENTREVEN käytön yhteydessä on ilmoitettu hyponatremiaa, joissakin tapauksissa seerumin natriumpitoisuus on ollut alle 110 mmol/l. Hyponatremia voi johtua antidiureettisen hormonin epäasiallisen mukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH). Suurin osa ilmoitetuista hyponatremiatapauksista oli iäkkäillä, etenkin jos potilaalla oli hiljattain nestetasapainon häiriö tai tila, joka voi johtaa nestetasapainon häiriöön. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on lisääntynyt hyponatremian riski, kuten iäkkäillä, kirroosipotilailla tai potilailla, joilla on nestevajaus tai diureetteja käyttävillä potilailla.

Masennus, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Vaikka masennuksen hoito ei ole YENTREVEN käyttöaiheena, sen sisältämää vaikuttavaa ainetta (duloksetiini) on olemassa myös masennuslääkkeenä. Depressioon liittyy itsemurha-ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan (itsemurhaan liittyvien tapahtumien) lisääntynyt vaara. Tämä vaara säilyy niin kauan, kunnes saavutetaan merkittävä remissio. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti, kunnes paranemista tapahtuu. Yleisen kliinisen kokemuksen perusteella itsemurhan vaara voi lisääntyä paranemisen alkuvaiheessa. Potilaiden, joilla on aiempia itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai huomattavasti itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan hyvin suuressa vaarassa itsemurha-ajatusten tai itsetuhoisen käytöksen suhteen. Näitä potilaita täytyy seurata huolellisesti hoidon aikana. Placebokontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkitystä oli käytetty psyykkisten häiriöiden hoitoon, tehtiin meta-analyysi. Se osoitti alle 25-vuotiailla masennuslääkityksessä olevilla nuorilla vaaran itsetuhoiseen käytökseen olevan suuremman kuin plasebolla.

Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käytöstä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohta 4.8). Lääkäreiden tulee rohkaista potilaita kertomaan heille mitä hyvänsä tai milloin tahansa kokemuksia ahdistavia ajatuksia ja tunteita tai masennuksen oireita. Jos potilaalle kehittyy YENTREVE-hoidon aikana agitaatiota tai masennuksen oireita, alan erikoislääkäriä tulisi konsultoida, koska masennus on vakava sairaus. Jos päätetään aloittaa masennuslääkehoito, suositellaan YENTREVE-lääkityksen asteittaista lopettamista (katso kohta 4.2).

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

YENTREVE-lääkitystä ei pitäisi käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa. Kliinisissä tutkimuksissa itsetuhoikäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiallisesti aggressio, vastustava käyttäytyminen ja viha) havaittiin useammin masennuslääkkeillä hoidetuilla lapsilla ja nuorilla kuin plaseboa saaneilla. Jos kliinisen tarpeen perusteella hoito kuitenkin päätetään aloittaa, potilasta pitää seurata huolellisesti itsetuhoisten oireiden ilmenemisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymiseen liittyvästä kehityksestä puuttuvat.

Lääkkeet, jotka sisältävät duloksetiinia

Duloksetiinia käytetään eri kaupanimellä monissa indikaatioissa (perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu, masennustilat, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja ponnistusinkontinenssi). Useampaa kuin yhtä duloksetiiniainvalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.

Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toiminnan häiriötä mukaan lukien huomattavasti kohonnut maksaentsyymit (> 10 kertaa normaaliarvon ylärajan ylittävät arvot), hepatiitti ja keltaisuus (katso kohta 4.8). Näistä tapahtumista valtaosa ilmeni ensimmäisen kuukausien aikana lääkehoidon aloittamisen jälkeen. Maksan toiminnan häiriöt olivat etupäässä hepatoseellularisia. Duloksetiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka käyttävät muita maksaan haitallisesti vaikuttavia lääkkeitä.

Akatisia/psikomotorinen levottomuus

Duloksetiinin käyttö on yhdistetty akatisian kehittymiseen, jota luonnehtii subjektiivisesti epämiellyttävä tai häiritsevä rauhattomuus ja tarve liikkua ja usein lisäksi kykenemättömyys istua tai seistä paikallaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyy tällaisia oireita annoksen nostaminen voi olla haitallista.

Sakkarooosi

YENTREVE kovat enterokapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasivajaus, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät): Serotoniinioreyhtymäriskin vuoksi duloksetiinia ei tule käyttää samanaikaisesti epäselektiivisten, irreversiibelien monoamiinioksidaasin estäjien kanssa, eikä ennen kuin on kulunut vähintään 14 vuorokautta MAO:n estäjähoidon lopettamisesta. Duloksetiinin puoliintumisajan perusteella tulee YENTREVEN käytön lopettamisen ja MAO:n estäjähoidon aloittamisen välillä pitää vähintään 5 vuorokauden tauko (ks. kohta 4.3).

YENTREVEN ja selektiivisten reversiibelien MAO:n estäjien, kuten moklobemidin, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Antibiootti linetsolidi on reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä, jota ei pitäisi antaa potilaille, joita hoidetaan YENTREVE:llä (ks. kohta 4.4).

CYP1A2:n estäjät: CYP1A2 osallistuu duloksetiinin metaboliaan, joten voimakkaan CYP1A2:n estäjän samanaikainen käyttö YENTREVEN kanssa johtaa todennäköisesti duloksetiinipitoisuuden suurenemiseen. Voimakas CYP1A2:n estäjä fluvoksamiini (100 mg kerran vuorokaudessa) pienensi duloksetiinin näennäistä plasmapuhdistumaa noin 77 % ja nosti altistusta (AUC_{0-t}) 6-kertaiseksi. Siksi YENTREVEä ei tulisi antaa samanaikaisesti voimakkaan CYP1A2:n estäjän, kuten fluvoksamiinin kanssa (katso kohta 4.3).

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet: Varovaisuutta tulee noudattaa, mikäli YENTREVEN kanssa käytetään samanaikaisesti muita keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä tai aineita, mukaan lukien alkoholi ja sedatiivit (bentsodiatsepiinit, opiaatit, psykoosilääkkeet, fenobarbitaali, sedatiiviset antihistamiinit).

Serotonergiset lääkkeet: Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä ja serotonergisiä lääkkeitä samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvoin serotoniinioireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä YENTREVEä samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kuten SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden, trisyklisen masennuslääkkeiden kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, MAO:n estäjien kuten moklobemidin tai linetsolidin, triptaanien, tramadolien tai tryptofaanin kanssa (ks. kohta 4.4).

Duloksetiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) farmakokinetiikassa ei tapahtunut merkitseviä muutoksia samanaikaisen duloksetiinin käytön (60 mg kahdesti vuorokaudessa) yhteydessä.

CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Duloksetiini on keskivahva CYP2D6 inhibiittori. Kun duloksetiinia annetaan annoksella 60 mg kahdesti päivässä yhdessä desipramiinin kerta-annoksen kanssa, mikä on CYP2D6 entsyymien substraatti, kasvoi desipramiinin AUC kolminkertaisesti. Duloksetiini (40 mg kahdesti vuorokaudessa) suurentaa tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) AUC-arvoa vakaassa tilassa 71 %, mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksimetaboliitin farmakokinetiikkaan, eikä duloksetiiniannoksen säätöä suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa, mikäli duloksetiinin kanssa annetaan samanaikaisesti pääsääntöisesti CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvia lääkkeitä (risperidoni, trisykliset masennuslääkkeet kuten nortriptyliini, amitriptyliini ja imipramiini) etenkin, jos niiden terapeuttinen leveys on kapea (kuten flekainidi, propafenoni ja metoprololi).

Ehkäisytabletit ja muut steroidit: *In vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, ettei duloksetiini indusoi näitä lääkkeitä pääosin metaboloivan CYP3A-entsyymien katalyyttistä vaikutusta. Erityisiä *in vivo* yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Verenhytymistä ja verihutaleiden aggregaatiota ehkäisevät aineet: Farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta johtuvan verenvuotovaaran mahdollisen lisääntymisen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä oraalisten antikoagulanttien tai verihutaleiden aggregaatiota ehkäisevien aineiden kanssa. INR arvojen suurenemista on raportoitu, kun potilaat saivat duloksetiinia yhdessä varfariinin kanssa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisen farmakologian tutkimuksessa duloksetiinin ja varfariinin samanaikainen anto ei vakaassa tilassa kuitenkaan aiheuttanut lähtötasoon verrattuna merkitsevää muutosta INR-arvossa eikä R- tai S-varfariinin farmakokinetiikassa.

Duloksetiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

Antasidit ja H₂-salpaajat: 40 mg YENTREVEä oralisesti samanaikaisesti alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien tai famotidiinin kanssa ei vaikuttanut merkitsevästi YENTREVEN imeytymisnopeuteen eikä imeytymisen määrään.

CYP1A2:n induorit: Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että tupakoivilla henkilöillä plasman duloksetiinipitoisuudet ovat lähes 50 % pienemmät verrattuna tupakoimattomiin henkilöihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Duloksetiinilla ei ole vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ja vaikutus naisiin oli selvää vain annoksilla, jotka aiheuttivat äidille toksisuutta.

Raskaus

Duloksetiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävä tutkimustietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, kun duloksetiinin systeemisen altistuksen taso (AUC) oli alhaisempi kuin maksimaalinen kliininen altistus (katso kohta 5.3).

Mahdollista vaaraa ihmiselle ei tiedetä.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajankana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN, persistent pulmonary hypertension in the newborn). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja SNRI -lääkkeiden käytön välillä, niin mahdollista riskiä ei voida sulkea pois duloksetiinin käytön yhteydessä, ottaen huomioon sen vaikutusmekanismin (serotoniinin takaisinoton esto).

Kuten muidenkin serotoninergisten lääkeaineiden kohdalla vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita, jos äiti on käyttänyt duloksetiinia raskauden loppuvaiheessa. Duloksetiinilla havaittuja vieroitusoireita voivat olla hypotonia, vapina, tärinä, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja epileptiformiset kohtaukset. Suurin osa tapauksista on ollut joko välittömästi syntymän jälkeen tai muutaman päivän sisällä syntymästä.

YENTREVEä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva vaara. Potilasta tulee neuvoa kertomaan lääkärille, jos hän tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta hoidon aikana.

Imetys

Kun tutkittiin äidinmaitoa kuudelta potilaalta, jotka eivät imettäneet lapsiaan, todettiin duloksetiinin erittyvän hyvin heikosti äidinmaitoon. Arvioitu päivittäinen imeväisen annos (mg/kg) on noin 0,14 % äidin annoksesta (ks. kohta 5.2). YENTREVEN käyttöä imetyksen aikana ei suositella, koska tietoa duloksetiinin turvallisuudesta pikkulapsille ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kyvystä ajaa autoa tai käyttää koneita ei ole tehty. YENTREVEN käyttöön voi liittyä sedaatiota ja huimausta. Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä, jos heillä on esiintynyt sedaatiota tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ponnistusinkontinenssia (SUI) ja muita alempia virtsateiden häiriöitä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa YENTREVELLE yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, suun kuivuminen, uupumus ja ummetus.

Neljän 12 viikkoa kestäneiden plasebokontrolloitujen kliinisten tutkimusten (958 potilasta sai duloksetiinia ja 955 plaseboa) analyysi osoitti ilmoitettujen haittatapahtumien ilmaantuvan tyypillisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Valtaosa ilmoitetuista haittatapahtumista oli kuitenkin lieviä tai kohtalaisia ja hävisi 30 vuorokaudessa ilmaantumisesta (esim. pahoinvointi).

b. Haittavaikutustaulukko

Spontaanisti ilmoitetut sekä plasebokontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista kerätyt haittavaikutukset ovat taulukossa 1.

Taulukko 1: haittavaikutukset

Luokittelu: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>				
		kurkunpään-tulehdus		
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
		yliherkkyys	anafylaksia	
<i>Umpieritys</i>				
		kilpirauhasen vajaatoiminta		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	ruokahalun heikentyminen	kuivuminen	hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetespotilailla), hyponatremia SIADH ⁶	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
	unettomuus, kiihtyneisyys, sukupuolisen halukkuuden heikentyminen, ahdistuneisuus, unihäiriö	hampaiden narskutus, deorientaatio, apatia, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet	itsetuhoinen käyttäytyminen ^{5,6} itsemurha-ajatukset ^{5,7} mania ⁶ hallusinaatiot aggressio ja viha ^{4,6}	
<i>Hermosto</i>				
	päänsärky, huimaus, vetämättömyys, uneliaisuus, vapina, parestesia	hermostuneisuus, keskittymishäiriö, makuaistin häiriö, huono unen laatu	serotoniini-oireyhtymä ⁶ , kouristukset ^{1,6} myoklonus, akathisia ⁶ psykomotorinen	

			levottomuus ⁶ , extrapyrami- daalioireet ⁶ dyskinesia, levottomat jalat -oireyhtymä	
<i>Silmä</i>				
	näön hämärtyminen	mydriaasi, näön heikkeneminen, silmien kuivuminen	glaukooma	
<i>Korva ja sisäkorva</i>				
	kiertohuimaus	korvien soiminen ¹ korkakipu		
<i>Sydän</i>				
		sydämen tykytys, takykardia	supraventri- kulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä ⁶	
<i>Verisuonisto</i>				
	hypertensio ³ , kuumotus	pyörtyminen ² , kohonnut verenpaine ³	hypertensiivinen kriisi ³ , ortostaattinen hypotensio ² , ääreisosien kylmyys	
<i>Hengitys-, rintakehä- ja välikarsina</i>				
		haukottelu	kurkun kireys, nenäverenvuoto	
<i>Ruoansulatuskanava</i>				
pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus	ripuli, vatsakipu, oksentelu, dyspepsia	suolisto- verenvuoto ⁷ gastroenteriitti, stomatiitti, röyhtäily, gastriitti, dysfagia, ilmavaihat, pahanhajuinen hengitys	veriuloste, mikroskooppinen koliitti ⁹	
<i>Maksa ja sappi</i>				
		hepatiitti ³ , kohonneet maksaentsyymi- mit (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi), akuutti maksan toimintahäiriö	maksan vajaatoiminta ⁶ , keltaisuus ⁶	
<i>Iho ja ihonalaiskudokset</i>				
	lisääntynyt hikoilu	ihottuma, yöhikoilu, urtikaria, kontaktidermatiitti,	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶ , angioneuroottinen edeema ⁶ ,	Ihovaskuliitti

		kylmänhiki, lisääntynyt mustelma taipumus	valoyliherk- kyysreaktiot	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
		tuki- ja liikuntaelinkipu, lihaskireys, lihaskouristus, leukalukko	lihasnykäykset	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		virtsaamisen aloittamisvaikeudet, dysuria, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, tihentynyt virtsaaminen, poikkeava virtsanhaju	virtsaumpi ⁶ , runsasvirtsaus, virtsasuihkun heikentyminen	
<i>Sukuelimet ja rinnat</i>				
		gynekologinen verenvuoto, vaihevuosioireet	kuukautishäiriöt, galaktorrea, hyperprolakti- nemia	
<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
uupumus	astenia, vilunväristykset	rintakipu ⁷ , kaatuilu ⁸ , outo olo, kylmän tuntemukset, jano, huonovointisuus, kuuman tuntemukset	kävelyhäiriö	
<i>Tutkimukset</i>				
		painon lasku, painon nousu, suurentunut veren kolesteroli, veren kreatiinikinaasin nousu	suurentunut veren kaliumarvo	

¹Kouristuksia ja korvien soimista on ilmoitettu myös hoidon lopettamisen jälkeen.

²Ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa.

³Katso kohta 4.4.

⁴Aggressiota ja vihaa on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa ja hoidon lopettamisen jälkeen.

⁵Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohta 4.4).

⁶Arvioitu esiintyvyys kauppaantulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista, joita ei havaittu plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

⁷Ei tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboon nähden.

⁸Kaatuilu oli yleisempää iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla).

⁹Arvioitu esiintyvyys perustuen kaikkeen kliiniseen tutkimustietoon.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Duloksetiinin lopettaminen (erityisesti, kun se on äkillistä) johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia tai sähköiskua muistuttavat tuntemukset etenkin päässä), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), väsymys,

uneliaisuus, kiihtymys tai levottomuus, pahoinvointi ja/tai oksentaminen, vapina, päänsärky, lihaskipu, ärtyvyys, ripuli, lisääntynyt hikoilu ja kiertoisuus.

SSRI:llä ja SNRI:llä, nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja itsestään rajoittuvia, kuitenkin joillakin potilailla ne voivat olla vakavia ja/tai pitkittyneitä. Näin ollen, kun duloksetiinihoito ei ole enää tarpeellinen suositellaan hoidon asteittaista lopettamista annosta pienentämällä (ks. Kohdat 4.2 ja 4.4).

Duloksetiinihoitoa saaneiden potilaiden QTc-aika ei eronnut plaseboa saaneiden potilaiden QTc-ajasta. Duloksetiinia saaneiden ja plaseboa saaneiden potilaiden välillä kliinisesti merkitseviä eroja ei liioin havaittu seuraavissa EKG-muuttujissa: QT, PR, QRS ja QTcB.

Diabeettista neuropatiakipua sairastavien potilaiden 12 viikkoa kestäneissä (akuutti faasi) kolmessa kliinisessä lääketutkimuksessa todettiin pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä paastoverensokeriarvon suureneminen duloksetiinilla hoidetuilla potilailla. HbA1c oli vakaa sekä duloksetiinilla hoidetuilla potilailla että placebolla hoidetuilla potilailla. Jatkotutkimusvaiheessa, joka kesti 52 viikkoa HbA1c kasvoi sekä duloksetiini- että rutiinihoito ryhmissä, mutta kasvun keskiarvo oli 0,3 % suurempi duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä. Duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä oli myös pientä kasvua paastoverensokerissa ja kokonaiskolesterolissa, kun taas vastaavissa laboratoriotuloksissa oli havaittavissa lievää laskua rutiinihoitoryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia, joissa duloksetiiniannos oli 5400 mg (yksin tai yhdistettynä muihin lääkkeisiin) on ilmoitettu. Joitakin kuolemantapauksia on todettu, etupäässä yliannostuksissa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, mutta myös duloksetiinia yksin käytettäessä annoksen ollessa keskimäärin 1000 mg. Yliannostuksen (duloksetiini yksin tai yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa) merkkeinä ja oireina olivat uneliaisuus, kooma, serotoniinioireyhtymä, kouristukset, oksentelu ja takykardia.

Duloksetiinille ei tiedetä spesifistä antidootia, mutta serotoniinioireyhtymän yhteydessä erityistä hoitoa (kuten esimerkiksi syproheptadiini ja/tai lämpötilakontrolli) voidaan harkita. Hengitystiet tulee varmistaa. Sydämen toiminnan ja muiden vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan. Mahahuuhtelusta voi olla hyötyä, jos se tehdään pian lääkkeen ottamisen jälkeen tai oireisille potilaille. Lääkehiilen antamisesta voi olla hyötyä imeytymisen rajoittamisessa. Duloksetiinin jakautumistilavuus on suuri, eikä diureesista, hemoperfuusiosta tai verenvaihdosta todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet. ATC-koodi: N06AX21.

Vaikutusmekanismi

Duloksetiini on sekä serotoniinin (5-HT) että noradrenaliinin (NA) takaisinoton estäjä. Se on myös heikko dopamiinin takaisinoton estäjä, jolla ei ole merkitsevää affiniteettia histaminergisiin, dopaminergisiin, kolinergisiin eikä adrenergisiin reseptoreihin.

Farmakodynaaminen vaikutus

Eläintutkimuksissa kohonnut serotoniinin ja noradrenaliinin tasot selkäytimen sakraaliosassa

lisäsivät virtsaputken tonusta voimistamalla pudendaalihormon stimuloivaa vaikutusta virtsarakon poikkijuovaisessa sulkihomekanismissa ainoastaan virtsan pidättämisen ajaksi. Naisilla samankaltaisen mekanismin uskotaan voimistavan virtsaputken sulkeutumista virtsan kertymisen ja fyysisen rasituksen aikana. Tämä selittäisi duloksetiin tehokkuuden naispotilailla ponnistusinkontinenssin hoidossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Duloksetiin tehokkuutta ponnistusinkontinenssin hoidossa annoksella 40 mg x 2 on tutkittu neljässä lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin satunnaistettiin 1913 ponnistusinkontinenssia sairastavaa naista (22–83 v); heistä 958 satunnaistettiin saamaan duloksetiinia ja 955 lumelääkettä. Ensijaisia tehokkuuden mittareita olivat potilaspäiväkirjatietoihin perustuva inkontinenssiepisodien yleisyys (Incontinence Episode Frequency, IEF) sekä inkontinenssia koskeva elämänlaatukysely (Incontinence specific quality of life questionnaire score, I-QOL).

Inkontinenssiepisodien yleisyys: kaikissa neljässä tutkimuksessa duloksetiiniryhmässä inkontinenssiepisodien yleisyyden mediaani pieneni vähintään 50 %:lla ja lumelääkeryhmässä pienenemisaste oli 33 %. Erot havaittiin jokaisella käyntikerralla; neljän viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 54 % ja lumelääke 22 %), kahdeksan viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 52 % ja lumelääke 29 %) ja 12 viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 52 % ja lumelääke 33 %).

Tutkimuksessa, joka koski pelkästään vaikeaa ponnistusinkontinenssia sairastavia potilaita, hoitovaste duloksetiinille ilmaantui kahden viikon kuluessa.

YENTREVEN teho on arvioitu 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. YENTREVEN kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei ole osoitettu naisilla, joilla on lievä ponnistusinkontinenssi, määriteltynä satunnaistetuissa tutkimuksissa inkontinenssiepisodien yleisyyden mukaan (IEF < 14 viikossa, Incontinence Episode Frequency). Saattaa olla, ettei näillä naisilla ole YENTREVEstä enempää hyötyä kuin mitä saadaan muun konservatiivisen hoidon avulla.

Elämänlaatu (I-QOL): inkontinenssiin liittyvää elämänlaatua mittaavan kyselyn pisteet paranivat merkittävästi duloksetiiniryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (parannus pisteinä 9,2 vs. 5,9, $p < 001$). PGI-mittarilla mitattuna (Global Improvement Scale) merkittävästi useampi nainen katsoi hoidon parantaneen heidän virtsankarkailuoireitaan verrattuna lumelääkettä saaneisiin naisiin (64,6 % vs. 50,1 %, $p < 001$).

YENTREVE ja aiempi kontinenssileikkaus: rajallisen tiedon perusteella YENTREVEN kliininen hyöty ei ole vähäisempi potilailla, joille on ennen lääkityksen aloittamista tehty inkontinenssileikkaus.

YENTREVE ja lantionpohjan lihaksiston harjoitukset (PFMT, Pelvic Floor Muscle Training): 12 viikkoa kestäneessä sokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa inkontinenssiepisodien yleisyys väheni enemmän YENTREVE-hoitoa saaneilla kuin lumelääkettä tai pelkkää PFMT-hoitoa saaneilla. Yhdistelmähoidolla (duloksetiini + PFMT) saatiin parempia tuloksia vaipankäytön ja inkontinenssi-spesifisten elämänlaatumittarien suhteen kuin pelkällä YENTREVE-hoidolla tai lantionpohjan lihasharjoituksilla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Yentrevalmisteeseen käytöstä kaikilla pediatrisilla potilasryhmillä ponnistusinkontinenssin hoidossa. Käyttö lapsilla, katso kohta 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Duloksetiinilla on yksi enantiomeeri. Duloksetiini metaboloituu kokonaan hapettavien entsyymien vaikutuksesta (CYP1A2 ja polymorfinen CYP2D6) sekä myöhemmin konjugoitumalla. Duloksetiinin farmakokinetiikassa on suuria yksilöllisiä eroja (yleensä 50–60 %), johtuen osaksi sukupuolesta, iästä, tupakoinnista ja CYP2D6-metaboloijaominaisuuksista.

Imeytyminen: Duloksetiini imeytyy hyvin oraalisen annon jälkeen, ja C_{\max} saavutetaan 6 tunnissa annoksen ottamisesta. Suun kautta annetun duloksetiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 32–80 % (keskiarvo 50 %; N=8 tutkimushenkilöä). Ruoan nauttiminen viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamista 6 tunnista 10 tuntiin ja vähentää imeytymistä marginaalisesti (noin 11 %).

Jakautuminen: Duloksetiini sitoutuu noin 96 %:sti ihmisen plasmaproteiineihin. Duloksetiini sitoutuu sekä albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

Biotransformaatio: Duloksetiini metaboloituu kokonaan ja metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Sekä CYP2D6 että CYP1A2 katalysoivat kahden päämetaboliitin (4-hydroksiduloksetiinin glukuronidikonjugaatti ja 5-hydroksi-6-metoksiduloksetiinin sulfaattikonjugaatti) muodostusta. *In vitro* -tutkimusten perusteella duloksetiinin metaboliiteilla ei ole verenkierron farmakologista vaikutusta. Duloksetiinin farmakokinetiikkaa ei ole erityisesti tutkittu potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia. Rajallisesti saatavilla olevan tiedon mukaan duloksetiinin plasmapitoisuudet ovat korkeammat näillä potilailla kuin muilla.

Eliminaatio: Duloksetiinin eliminaation puoliintumisaika on vaihdellen 8 tunnista 17 tuntia (keskiarvo 12 tuntia). Laskimoon annetun duloksetiinin plasmapuhdistuma on 22–46 l/h (keskiarvo 36 l/h). Oraalisesti annetun duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma on 33–261 l/h (keskiarvo 101 l/h).

Erityiset potilasryhmät

Sukupuoli: Miesten ja naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (näennäinen plasmapuhdistuma on naisilla noin 50 % pienempi). Puhdistuma-asteen päällekkäisyyksien perusteella naisilla ei tarvitse käyttää pienempää annosta sukupuolesta johtuvien farmakokineettisten erojen takia.

Ikä: nuorten ja iäkkäiden (≥ 65 vuotta) naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (iäkkäillä AUC-arvo on noin 25 % suurempi ja puoliintumisaika noin 25 % pidempi), mutta nämä erot eivät ole niin suuria, että annosta tulisi niiden perusteella säätää.

Munuaisten vajaatoiminta: potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) ja jotka saivat dialyysihoitoa, duloksetiinin C_{\max} ja AUC-arvot olivat kaksinkertaiset terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Tiedot duloksetiinin farmakokinetiikasta ovat vähäisiä potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta: kohtalaisen vaikea maksasairaus (Child Pugh B) vaikutti duloksetiinin farmakokinetiikkaan. Terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna potilailla, joilla oli kohtalaisen vaikea maksasairaus, duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma oli 79 % pienempi, näennäinen terminaalinen puoliintumisaika 2,3 kertaa pidempi ja AUC-arvo 3,7 kertaa suurempi. Duloksetiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Imettävät äidit: duloksetiinin jakautumista ja eliminoitumista elimistössä tutkittiin kuudella imettävällä naisella, vähintään 12 viikkoa synnytyksen jälkeen. Duloksetiini erittyy äidinmaitoon ja vakaantilan pitoisuudet äidinmaidossa ovat suunnilleen neljäsosa plasmassa olevasta pitoisuudesta. Duloksetiinin määrä äidinmaidossa on suunnilleen 7 mikrog/päivä, kun annos on 40 mg kahdesti päivässä. Imetys ei vaikuttanut duloksetiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Duloksetiini ei ollut tavanomaisissa kokeissa genotoksinen, eikä se ollut karsinogeeninen rotilla. Karsinogeenisyystutkimuksissa havaittiin rotalla monitumaisia soluja maksassa ilman muita histopatologisia muutoksia. Taustalla olevaa mekanismia ja kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Naarasrotilla, jotka saivat duloksetiinia 2 vuoden ajan, havaittiin heptosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntyneen niillä, joilla annos oli suuri (144 mg/kg/vrk). Näiden oletettiin kuitenkin johtuneen maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiosta. Ei tiedetä, onko

näillä hiiriä koskevilla tutkimustuloksilla merkitystä ihmisen kannalta. Naarasrotilla, jotka saivat duloksetiinia ennen ja jälkeen parittelun sekä varhaistiineyden aikana, havaittiin emolla ruuankulutuksen ja painon vähentyneen, estrussyklin häiriintyneen, elävänä syntyneiden poikasten lukumäärän ja eloonjäämisen vähentyneen ja kasvun heikentyneen, kun systeemisen altistustason arvioitiin olevan enintään maksimaalinen kliininen altistus (AUC). Kanilla tehdyssä sikiötoksisuustutkimuksessa havaittiin korkeampi esiintyvyys sydämeen ja verisuoniin sekä luustoon liittyvissä epämuodostumissa, kun systeemisen altistuksen taso oli alle maksimaalisen kliinisen altistuksen (AUC). Epämuodostumia ei havaittu toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin duloksetiinin eri suolaa isompana annoksena. Pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksessa rotalla duloksetiini aiheutti haitallisia vaikutuksia käyttäytymiseen poikasilla, systeemisen altistustasojen ollessa alle suurimman kliinisen altistuksen (AUC).

Tutkimukset nuorilla rotilla paljastivat ohimenevää vaikutusta hermokäyttäytymiseen, kuten myös merkittävää laskua painossa ja ruuan kulutuksessa, maksaentsyymien tuotossa ja hepatosellulaarisen solurakkuloiden muodostumisessa tasolla 45mg/kg/päivä. Yleinen duloksetiinin toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli samanlainen kuin aikuisilla rotilla. Altistustason (NOAEL), jolla haittavaikutuksia ei voitu havaita määritettiin olevan 20 mg/kg/päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

hypromelloosi
hypromelloosiasetaattisukkinaatti
sakkaroosi
sokeripartikkelit
talkki
titaanidioksidi (E171)
trietyylisitraatti.

Kapselin kuori:

liivate
natriumlauryylisulfaatti
titaanidioksidi (E171)
indigokarmiini (E132)
punainen rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)
elintarvikkeissa käytetty painoväri.

Elintarvikkeissa käytetty painoväri:

synteettinen rautaoksidi (E172)
propyleeniglykoli
sellakka.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyvinyylidikloridi (PVC), polyetyleni (PE) ja polyklooritrifluoroetyleni (PCTFE) läpipainoliuskoissa, jotka on suljettu alumiinifoliolla.

Pakkauskoot: 28, 56, 98, 140 ja 196 (2 x 98 pakkaus) kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/280/002

EU/1/04/280/003

EU/1/04/280/004

EU/1/04/280/005

EU/1/04/280/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä 11. elokuuta 2004

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä 24. kesäkuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YENTREVE 20 mg kova enterokapseli.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 20 mg duloksetiinia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi kapseli voi sisältää jopa 37 mg sakkaroosia
Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli.

Kapselissa on läpinäkymätön, sininen runko-osa, jossa merkintä '20 mg' ja läpinäkymätön sininen kansiosa, jossa tunnistenumero '9544'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

YENTREVE on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean ponnistusinkontinenssin (SUI) hoitoon naisille.

YENTREVE on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

Lisätietoja ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

YENTREVEN suositusannos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa aterioista riippumatta. Potilaan tila tulisi arvioida uudelleen 2–4 hoitoviikon kuluttua hoidon hyödyn ja siedettävyyden määrittämiseksi. Joillekin potilaille voi olla hyödyksi aloittaa hoito 20 mg:n annoksella kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, ennen kuin annos nostetaan suositeltuun 40 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Annoksen asteittain nostaminen voi vähentää vaikkakaan ei poistaa pahoinvoinnin ja huimauksen riskiä.

Kuitenkin tieto YENTREVEN tehokkuudesta annoksella 20 mg kahdesti vuorokaudessa on rajallista.

YENTREVEN teho on arvioitu 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. Hoidon hyöty tulisi määrittää säännöllisin väliajoin.

YENTREVEN ja lantionpohjan lihaksiston harjoitusten (PFMT, Pelvic Floor Muscle Training,) yhdistäminen saattaa olla tehokkaampi hoitokeino kuin jompikumpi hoito yksinään. Lantionpohjan lihaksiston harjoituksia suositellaan harkittavaksi lääkehoidon ohella.

Maksan vajaatoiminta

YENTREVEä ei saa käyttää naisille, joilla on maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min). YENTREVEä ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Duloksetiin turvallisuuksi ja tehoa ponnistusinkontinenssin hoidossa ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta.

Hoidon lopettaminen

Hoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää. Kun YENTREVE-hoito lopetetaan annosta tulee pienentää asteittain vähintään 1-2 viikon aikana vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annoksen pienentämisen jälkeen tai hoidon lopettamisen seurauksena ilmaantuu sietämättömiä oireita, voidaan harkita hoidon aloittamista uudelleen aikaisemmin käytetyllä annoksella. Myöhemmin lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta vielä enemmän asteittain.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maksan vajaatoimintaan johtava maksasairaus (ks. kohta 5.2).

YENTREVEä ei tule käyttää epäselektiivisten, irreversiibelien MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

YENTREVEä ei tule käyttää yhdessä CYP1A2-estäjien kuten fluvoksamiinin, siprofloksasiinin tai enoksasiinin kanssa, sillä näiden yhdistelmä nostaa duloksetiinipitoisuuksia plasmassa (katso kohta 4.5).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4).

YENTREVE-hoidon aloitus on kontraindikoitu potilailla, joilla on hoitamaton verenpainetauti, mikä voisi saattaa potilaat mahdollisen hypertensiivisen kriisin vaaraan (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mania ja kouristukset

YENTREVEä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on esiintynyt maniaa tai diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja/tai kouristuksia.

Serotoniinioireyhtymä

Kuten muiden serotonergisten lääkkeiden yhteydessä, duloksetiinihoidonkin yhteydessä saattaa esiintyä serotoniinisyndrooma, joka on potentiaalisesti hengenvaarallinen tila. Tämä on mahdollista erityisesti silloin, kun duloksetiinia käytetään samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien SSRI:t, SNRI:t, trisykliset masennuslääkkeet ja triptaanit), serotoniinin metaboliaa heikentävien lääkkeiden, kuten MAO:n estäjien, tai antipsykoottien tai muiden dopamiiniantagonistien kanssa, jotka saattavat vaikuttaa serotonergisiin välittäjäainejärjestelmiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Serotoniinisyndrooman oireisiin voi kuulua psyykkisen tilan muutoksia (kuten agitaatio, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston epävakausta (kuten takykardia, epävakausta verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeamat (kuten hyperrefleksia, koordinaatiokyvyn heikkeneminen) ja/tai ruoansulatuskanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli).

Jos duloksetiin ja muiden serotonergisten lääkkeiden, jotka voivat vaikuttaa serotonergisiin ja/tai dopaminergisiin välittäjäainejärjestelmiin, yhtäaikaista käyttöä on kliinisesti perusteltua, pitää potilasta seurata huolellisesti etenkin hoidon alussa ja annosta suurennettaessa.

Mäkikuisma

Haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin, jos YENTREVEä käytetään samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Mydriaasi

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu mydriaasia, joten duloksetiinia tulee määrätä varoen potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys

Duloksetiiniin käyttöön on joillakin potilailla liittynyt verenpaineen nousua ja kliinisesti merkitsevää hypertensiota. Tämä saattaa johtua duloksetiinin noradrenergisesta vaikutuksesta. Hypertensiivistä kriisiä on raportoitu duloksetiinin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, joilla on jo kohonnut verenpaine. Siitä syystä potilaille, joilla tiedetään olevan hypertensio ja/tai jokin sydänsairaus, suositellaan verenpaineen seuranta erityisesti ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Varovaisuutta tulee noudattaa duloksetiinin käytössä potilaille, joiden vointi saattaa vaarantua kohonneen sydämen lyöntitiheyden tai verenpaineen nousun seurauksena. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa sen metaboliaan (ks. kohta 4.5). Duloksetiiniannoksen pienentämistä tai asteittaista hoidon lopettamista tulee harkita potilailla, joiden verenpaine pysyy korkealla hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Duloksetiinihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden verenpaine ei ole tasapainossa (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman duloksetiinipitoisuuden suurenemista on esiintynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, katso kohta 4.3. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, katso kohta 4.2.

Verenvuoto

Verenvuotoa, kuten mustelmanmuodostusta, purppuraa ja suolistovuotoja on ilmoitettu selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin/noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) myös duloksetiinin käytön yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät veren hyytymistä ehkäiseviä ja/tai muita trombosyyttien toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita (esim. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet tai asetosalisyylihappo (ASA)) sekä potilailla, joilla on verenvuototaipumus.

Hoidon lopettaminen

Vieroitusoireet hoidon loputtua ovat yleisiä etenkin jos hoito lopetetaan äkillisesti. (katso kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa äkillisen hoidon lopettamisen jälkeen haittavaikutuksia esiintyi YENTREVE-hoidossa olleista potilaista noin 44 %:lla ja potilaista, jotka olivat saaneet plasebohoitoa 24 %:lla.

Riski vieroitusoireisiin SSRI:n ja SRNI:n yhteydessä saattaa riippua monista tekijöistä sisältäen hoidon keston ja annoksen sekä annoksen pienentämisen. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4.8. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla oireet saattavat olla vaikea-asteisia. Ne yleensä ilmaantuvat muutamien ensimmäisten päivien kuluessa hoidon lopettamisesta. Tällaisia oireita on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, jotka ovat tahattomasti jättäneet lääkkeen ottamatta. Yleensä nämä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja häviävät tavallisesti kahden viikon sisällä, vaikka jollain yksilöllä ne saattavat pitkittyä (2-3 kuukautta tai enemmän). Siksi on järkevää, että duloksetiinia vähennetään asteittain hoidon lopettamisen yhteydessä vähintään kahden viikon ajan potilaan tarpeet huomioiden (katso kohta 4.2).

Hyponatremia

YENTREVEN käytön yhteydessä on ilmoitettu hyponatremiaa, joissakin tapauksissa seerumin natriumpitoisuus on ollut alle 110 mmol/l. Hyponatremia voi johtua antidiureettisen hormonin

epäasiallisenmukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH). Suurin osa ilmoitetuista hyponatremiatapauksista oli iäkkäillä, etenkin jos potilaalla oli hiljattain nestetasapainon häiriö tai tila, joka voi johtaa nestetasapainon häiriöön. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on lisääntynyt hyponatremian riski, kuten iäkkäillä, kirroosipotilailla tai potilailla, joilla on nestevajaus tai diureetteja käyttävillä potilailla.

Masennus, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Vaikka masennuksen hoito ei ole YENTREVEN käyttöaiheena, sen sisältämää vaikuttavaa ainetta (duloksetiini) on olemassa myös masennuslääkkeenä. Depressioon liittyy itsemurha-ajatuksien, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan (itsemurhaan liittyvien tapahtumien) lisääntynyt vaara. Tämä vaara säilyy niin kauan, kunnes saavutetaan merkittävä remissio. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti, kunnes paranemista tapahtuu. Yleisen kliinisen kokemuksen perusteella itsemurhan vaara voi lisääntyä paranemisen alkuvaiheessa. Potilaiden, joilla on aiempia itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai huomattavasti itsetuhoisia ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan hyvin suuressa vaarassa itsemurha-ajatuksien tai itsetuhoisen käytöksen suhteen. Näitä potilaita täytyy seurata huolellisesti hoidon aikana. Plasebokontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista, joissa masennuslääkitystä oli käytetty psyykkisten häiriöiden hoitoon, tehtiin meta-analyysi. Se osoitti alle 25-vuotiailla masennuslääkityksessä olevilla nuorilla vaaran itsetuhoiseen käytökseen olevan suuremman kuin plasebolla.

Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käytöstä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohta 4.8). Lääkäreiden tulee rohkaista potilaita kertomaan heille mitä hyvänsä tai milloin tahansa kokemuksia ahdistavia ajatuksia ja tunteita tai masennuksen oireita. Jos potilaalle kehittyy YENTREVE-hoidon aikana agitaatiota tai masennuksen oireita, alan erikoislääkäriä tulisi konsultoida, koska masennus on vakava sairaus. Jos päätetään aloittaa masennuslääkehoito, suositellaan YENTREVE-lääkityksen asteittaista lopettamista (katso kohta 4.2).

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

YENTREVE-lääkitystä ei pitäisi käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa. Kliinisissä tutkimuksissa itsetuhokäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) ja vihamielisyyttä (pääasiallisesti aggressio, vastustava käyttäytyminen ja viha) havaittiin useammin masennuslääkkeillä hoidetuilla lapsilla ja nuorilla kuin plaseboa saaneilla. Jos kliinisen tarpeen perusteella hoito kuitenkin päätetään aloittaa, potilasta pitää seurata huolellisesti itsetuhoisten oireiden ilmenemisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta ja käyttäytymiseen liittyvästä kehityksestä puuttuvat.

Lääkkeet, jotka sisältävät duloksetiinia

Duloksetiinia käytetään eri kauppanimellä monissa indikaatioissa (perifeerinen diabeettinen neuropatiakipu, masennustilat yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja ponnistusinkontinenssi). Useampaa kuin yhtä duloksetiinivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti.

Hepatiitti / koholla olevat maksaentsyymit

Duloksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toiminnan häiriötä mukaan lukien huomattavasti kohonneet maksaentsyymit (> 10 kertaa normaaliarvon ylärajan ylittävät arvot), hepatiitti ja keltaisuus (katso kohta 4.8). Näistä tapahtumista valtaosa ilmeni ensimmäisen kuukausien aikana lääkehoidon aloittamisen jälkeen. Maksan toiminnan häiriöt olivat etupäässä hepatosellulaarisia. Duloksetiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka käyttävät muita maksaan haitallisesti vaikuttavia lääkkeitä.

Akatisia/psikomotorinen levottomuus

Duloksetiinin käyttö on yhdistetty akatisian kehittymiseen, jota luonnehtii subjektiivisesti epämiellyttävä tai häiritsevä rauhattomuus ja tarve liikkua ja usein lisäksi kykenemättömyys istua tai seistä paikallaan. Tätä esiintyy todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyy tällaisia oireita annoksen nostaminen voi olla haitallista.

Sakkarooosi

YENTREVE kovat enterokapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasivajaus, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät): Serotoniinioireyhtymäriskin vuoksi duloksetiinia ei tule käyttää samanaikaisesti epäselektiivisten, irreversiibelien monoamiinioksidaasin estäjien kanssa, eikä ennen kuin on kulunut vähintään 14 vuorokautta MAO:n estäjähoidon lopettamisesta. Duloksetiinin puoliintumisajan perusteella tulee YENTREVEN käytön lopettamisen ja MAO:n estäjähoidon aloittamisen välillä pitää vähintään 5 vuorokauden tauko (ks. kohta 4.3).

YENTREVEN ja selektiivisten reversiibelien MAO:n estäjien, kuten moklobemidin, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Antibiootti linetsolidi on reversiibeli, epäselektiivinen MAO:n estäjä, jota ei pitäisi antaa potilaille, joita hoidetaan YENTREVE:llä (ks. kohta 4.4).

CYP1A2:n estäjät: CYP1A2 osallistuu duloksetiinin metaboliaan, joten voimakkaan CYP1A2:n estäjän samanaikainen käyttö YENTREVEN kanssa johtaa todennäköisesti duloksetiinipitoisuuden suurenemiseen. Voimakas CYP1A2:n estäjä fluvoksamiini (100 mg kerran vuorokaudessa) pienensi duloksetiinin näennäistä plasmapuhdistumaa noin 77 % ja nosti altistusta (AUC_{0-t}) 6-kertaiseksi. Siksi YENTREVEä ei tulisi antaa samanaikaisesti voimakkaan CYP1A2:n estäjän, kuten fluvoksamiinin kanssa (katso kohta 4.3).

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet: Varovaisuutta tulee noudattaa, mikäli YENTREVEN kanssa käytetään samanaikaisesti muita keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä tai aineita, mukaan lukien alkoholi ja sedatiivit (bentsodiatsepiinit, opiaatit, psykoosilääkkeet, fenobarbitaali, sedatiiviset antihistamiinit).

Serotonergiset lääkkeet: Selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä ja serotonergisiä lääkkeitä samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvoin serotoniinioireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä YENTREVEä samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kuten SSRI-lääkkeiden, SNRI-lääkkeiden, trisyklisen masennuslääkkeiden kuten klomipramiinin tai amitriptyliinin, triptaanien, tramadolien tai tryptofaanin kanssa (ks. kohta 4.4).

Duloksetiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP1A2:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Teofylliinin (CYP1A2:n substraatti) farmakokinetiikassa ei tapahtunut merkitseviä muutoksia samanaikaisen duloksetiinin käytön (60 mg kahdesti vuorokaudessa) yhteydessä.

CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Duloksetiini on keskivahva CYP2D6 inhibiittori. Kun duloksetiinia annetaan annoksella 60 mg kahdesti päivässä yhdessä desipramiinin kerta-annoksen kanssa, mikä on CYP2D6 entsyymien substraatti, kasvoi desipramiinin AUC kolminkertaisesti. Duloksetiini (40 mg kahdesti vuorokaudessa) suurentaa tolterodiinin (2 mg kahdesti vuorokaudessa) AUC-arvoa vakaassa tilassa 71 %, mutta ei vaikuta sen aktiivisen 5-hydroksimetaboliitin farmakokinetiikkaan, eikä duloksetiiniannoksen säätöä suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa, mikäli duloksetiinin kanssa annetaan samanaikaisesti pääsääntöisesti CYP2D6:n vaikutuksesta metaboloituvia lääkkeitä (risperidoni, trisykliset masennuslääkkeet kuten nortriptyliini, amitriptyliini ja imipramiini) etenkin, jos niiden, terapeuttinen leveys on kapea (kuten flekainidi, propafenoni ja metoprololi).

Ehkäisytabletit ja muut steroidit: *In vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, ettei duloksetiini indusoi näitä lääkkeitä pääosin metaboloivan CYP3A-entsyymien katalyyttistä vaikutusta. Erityisiä *in vivo* yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Verenhiyytymistä ja verihiihtaleiden aggregaatiota ehkäisevät aineet: Farmakodynaamisesta

yhteisvaikutuksesta johtuvan verenvuotovaaran mahdollisen lisääntymisen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa, kun duloksetiinia käytetään yhdessä oraalisten antikoagulanttien tai verihiutaleiden aggregaatiota ehkäisevien aineiden kanssa. INR arvojen suurenemista on raportoitu, kun potilaat saivat duloksetiinia yhdessä varfariinin kanssa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisen farmakologian tutkimuksessa duloksetiinin ja varfariinin samanaikainen anto ei vakaassa tilassa kuitenkaan aiheuttanut lähtötasoon verrattuna merkitsevää muutosta INR-arvossa eikä R- tai S-varfariinin farmakokinetiikassa.

Duloksetiiniin kohdistuvia yhteisvaikutuksia

Antasidit ja H2-salpaajat: 40 mg YENTREVEä oraalisesti samanaikaisesti alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien tai famotidiinin kanssa ei vaikuttanut merkitsevästi YENTREVEN imeytymisnopeuteen eikä imeytymisen määrään.

CYP1A2:n induorit: Populaatiofarmakokineettiset analyysit ovat osoittaneet, että tupakoivilla henkilöillä plasman duloksetiinipitoisuudet ovat lähes 50 % pienemmät verrattuna tupakoimattomiin henkilöihin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Duloksetiinilla ei ole vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ja vaikutus naisiin oli selvää vain annoksilla, jotka aiheuttivat äidille toksisuutta.

Raskaus

Duloksetiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää tutkimustietoa. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta, kun duloksetiinin systeemisen altistuksen taso (AUC) oli alhaisempi kuin maksimaalinen kliininen altistus (katso kohta 5.3).

Mahdollista vaaraa ihmiselle ei tiedetä.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN, persistent pulmonary hypertension in the newborn). Vaikka yksikään tutkimus ei suoraan osoita yhteyttä PPHN:n ja SNRI -lääkkeiden käytön välillä, niin mahdollista riskiä ei voida sulkea pois duloksetiinin käytön yhteydessä, ottaen huomioon sen vaikutusmekanismin (serotoniinin takaisinoton esto).

Kuten muidenkin serotoninergisten lääkeaineiden kohdalla vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita, jos äiti on käyttänyt duloksetiinia raskauden loppuvaiheessa. Duloksetiinilla havaittuja vieroitusoireita voivat olla hypotonia, vapina, tärinä, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja epileptiformiset kohtaukset. Suurin osa tapauksista on ollut joko välittömästi syntymän jälkeen tai muutaman päivän sisällä syntymästä.

YENTREVEä ei tule käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva vaara. Potilasta tulee neuvoa kertomaan lääkärille, jos hän tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta hoidon aikana.

Imetys

Kun tutkittiin äidinmaitoa kuudelta potilaalta, jotka eivät imettäneet lapsiaan, todettiin duloksetiinin erittyvän hyvin heikosti äidinmaitoon. Arvioitu päivittäinen imeväisen annos (mg/kg) on noin 0,14 % äidin annoksesta (ks. kohta 5.2). YENTREVEN käyttöä imetyksen aikana ei suositella, koska tietoa duloksetiinin turvallisuudesta pikkulapsille ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia kyvystä ajaa autoa tai käyttää koneita ei ole tehty. YENTREVEN käyttöön voi liittyä sedaatiota ja huimausta. Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä, jos heillä on esiintynyt sedaatiota tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

a, Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ponnistusinkontinenssia (SUI) ja muita alempia virtsateiden häiriöitä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa YENTREVELLE yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, suun kuivuminen, uupumus ja ummetus.

Neljän 12 viikkoa kestäneiden plasebokontrolloitujen kliinisten tutkimusten (958 potilasta sai duloksetiinia ja 955 plaseboa) analyysi osoitti ilmoitettujen haittatapahtumien ilmaantuvan tyypillisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Valtaosa ilmoitetuista haittatapahtumista oli kuitenkin lieviä tai kohtalaisia ja hävisi 30 vuorokaudessa ilmaantumisesta (esim. pahoinvointi).

b. Haittavaikutustaulukko

Spontaanisti ilmoitetut sekä plasebokontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista kerätyt haittavaikutukset ovat taulukossa 1.

Taulukko 1: haittavaikutukset

Luokittelu: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmista aloittaen.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>				
		kurkunpään-tulehdus		
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
		yliherkkyys	anafylaksia	
<i>Umpieritys</i>				
		kilpirauhasen vajaatoiminta		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	ruokahalun heikentyminen	kuivuminen	hyperglykemia (ilmoitettu etenkin diabetespotilailla), hyponatremia SIADH ⁶	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
	unettomuus, kiihtyneisyys, sukupuolisen halukkuuden heikkeminen, ahdistuneisuus, unihäiriö	hampaiden narskutus, deorientaatio, apatia, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet	itsetuhoinen käyttäytyminen ^{5,6} , itsemurha-ajatukset ^{5,7} , mania ⁶ , hallusinaatiot, aggressio ja viha ^{4,6}	
<i>Hermosto</i>				
	päänsärky, huimaus, vetämättömyys, uneliaisuus, vapina, parestesia	hermostuneisuus, keskittymishäiriö, makuaistin häiriö, huono unen laatu	serotoniini-oireyhtymä ⁶ , kouristukset ^{1,6} , myoklonus, akathisia ⁶ , psykomotorinen levottomuus ⁶ , extrapyrami-	

			daalioireet ⁶ dyskinesia, levottomat jalat -oireyhtymä	
<i>Silmä</i>				
	näön hämärtyminen	mydriaasi, näön heikkeneminen, silmiä kuivuminen	glaukooma	
<i>Korva ja sisäkorva</i>				
	kiertohuimaus	korvien soiminen ¹ korvakipu		
<i>Sydän</i>				
		sydämen tykytys, takykardia	supraventri- kulaariset rytmihäiriöt, etenkin eteisvärinä ⁶	
<i>Verisuonisto</i>				
	hypertensio ³ , kuumotus	pyörtyminen ² , kohonnut verenpaine ³	hypertensiivinen kriisi ³ , ortostaattinen hypotensio ² , ääreisosien kylmyys	
<i>Hengitys-, rintakehä- ja välikarsina</i>				
		haukottelu	kurkun kireys. nenäverenvuoto	
<i>Ruoansulatuskanava</i>				
pahoinvointi suun kuivuminen ummetus	ripuli, vatsakipu, oksentelu, dyspepsia	suolisto- verenvuoto ⁷ gastroenteriitti, stomatiitti, röyhtäily, gastriitti, dysfagia, ilmavaivat, pahanhajuinen hengitys	veriuloste, mikroskooppinen koliitti ⁹	
<i>Maksa ja sappi</i>				
		hepatiitti ³ , kohonneet maksaentsyymit (ALAT, ASAT, alkalinen fosfataasi), akuutti maksan toimintahäiriö	maksan vajaatoiminta ⁶ , keltaisuus ⁶	
<i>Iho ja ihonalaiskudokset</i>				
	lisääntynyt hikoilu	ihottuma, yöhikoilu, urtikaria, kontaktidermatiitti, kylmänhiki, lisääntynyt mustelma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶ , angioneuroottinen edeema ⁶ , valoyliherk- kyysreaktiot	Ihovaskuliitti

		taipumus		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
		tuki- ja liikun- taelinkipu, lihaskireys, lihaskouristus, leukalukko	lihasnykäykset	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
		virtsaamisen aloittamisvaikeudet, dysuria, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, tihentynyt virtsaaminen, poikkeava virtsanhaju	virtsaumpi ⁶ , runsasvirtsaus, virtsasuihkun heikentyminen	
<i>Sukupuolimet ja rinnat</i>				
		gynekologinen verenvuoto, vaihdevuosisoireet	kuukautishäiriöt, galaktorrea, hyperprolakti- nemia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
uupumus	astenia, vilunväristykset	rintakipu ⁷ , kaatuilu ⁸ , outo olo, kylmän tuntemukset, jano, huonovointisuus, kuuman tuntemukset	kävelyhäiriö	
<i>Tutkimukset</i>				
		painon lasku, painon nousu, suurentunut veren kolesteroli, veren kreatiinikinaasin nousu	suurentunut veren kaliumarvo	

¹Kouristuksia ja korvien soimista on ilmoitettu myös hoidon lopettamisen jälkeen.

²Ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa.

³Katso kohta 4.4.

⁴Aggressiota ja vihaa on ilmoitettu erityisesti hoidon alussa ja hoidon lopettamisen jälkeen.

⁵Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on ilmoitettu duloksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (katso kohta 4.4).

⁶Arvioitu esiintyvyys kauppaantulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista, joita ei havaittu plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

⁷Ei tilastollisesti merkitsevää eroa plaseboon nähden.

⁸Kaatuilu oli yleisempää iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla).

⁹Arvioitu esiintyvyys perustuen kaikkeen kliiniseen tutkimustietoon.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Duloksetiinin lopettaminen (erityisesti, kun se on äkillistä) johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia tai sähköiskua muistuttavat tuntemukset etenkin päässä), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), väsymys,

uneliaisuus, kiihtymys tai levottomuus, pahoinvointi ja/tai oksentaminen, vapina, päänsärky, lihaskipu, ärtyvyys, ripuli, lisääntynyt hikoilu ja kiertoisuus.

SSRI:illä ja SNRI:illä, nämä reaktiot ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja itsestään rajoittuvia, kuitenkin joillakin potilailla ne voivat olla vakavia ja/tai pitkittyneitä. Näin ollen, kun duloksetiinihoito ei ole enää tarpeellinen suositellaan hoidon asteittaista lopettamista annosta pienentämällä (ks. Kohdat 4.2 ja 4.4).

Duloksetiinihoitoa saaneiden potilaiden QTc-aika ei eronnut plaseboa saaneiden potilaiden QTc-ajasta. Duloksetiinia saaneiden ja plaseboa saaneiden potilaiden välillä kliinisesti merkitseviä eroja ei liioin havaittu seuraavissa EKG-muuttujissa: QT, PR, QRS ja QTcB.

Diabeettista neuropatiakipua sairastavien potilaiden 12 viikkoa kestäneissä (akuutti faasi) kolmessa kliinisessä lääketutkimuksessa todettiin pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä paastoverensokeriarvon suureneminen duloksetiinilla hoidetuilla potilailla. HbA1c oli vakaa sekä duloksetiinilla hoidetuilla potilailla että placebolla hoidetuilla potilailla. Jatkotutkimusvaiheessa, joka kesti 52 viikkoa HbA1c kasvoi sekä duloksetiini- että rutiinihoito ryhmissä, mutta kasvun keskiarvo oli 0,3 % suurempi duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä. Duloksetiinilla hoidetussa ryhmässä oli myös pientä kasvua paastoverensokerissa ja kokonaiskolesterolissa, kun taas vastaavissa laboratoriotuloksissa oli havaittavissa lievää laskua rutiinihoitoryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia, joissa duloksetiiniannos oli 5400 mg (yksin tai yhdistettynä muihin lääkkeisiin) on ilmoitettu. Joitakin kuolemantapauksia on todettu, etupäässä yliannostuksissa yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, mutta myös duloksetiinia yksin käytettäessä annoksen ollessa keskimäärin 1000 mg. Yliannostuksen (duloksetiini yksin tai yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa) merkkeinä ja oireina olivat uneliaisuus, kooma, serotoniinioireyhtymä, kouristukset, oksentelu ja takykardia.

Duloksetiinille ei tiedetä spesifistä antidootia, mutta serotoniinioireyhtymän yhteydessä erityistä hoitoa (kuten esimerkiksi syproheptadiini ja/tai lämpötilakontrolli) voidaan harkita. Hengitystiet tulee varmistaa. Sydämen toiminnan ja muiden vitaalitoimintojen seuranta sekä oireenmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan. Mahahuuhtelusta voi olla hyötyä, jos se tehdään pian lääkkeen ottamisen jälkeen tai oireisille potilaille. Lääkehiilen antamisesta voi olla hyötyä imeytymisen rajoittamisessa. Duloksetiinin jakautumistilavuus on suuri, eikä diureesista, hemoperfuusiosta tai verenvaihdosta todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet. ATC-koodi: N06AX21.

Vaikutusmekanismi

Duloksetiini on sekä serotoniinin (5-HT) että noradrenaliinin (NA) takaisinoton estäjä. Se on myös heikko dopamiinin takaisinoton estäjä, jolla ei ole merkitsevää affiniteettia histaminergisiin, dopaminergisiin, kolinergisiin eikä adrenergisiin reseptoreihin.

Farmakodynaaminen vaikutus

Eläintutkimuksissa kohonnut serotoniinin ja noradrenaliinin tasot selkäytimen sakraaliosassa

lisäsivät virtsaputken tonusta voimistamalla pudendaalihormon stimuloivaa vaikutusta virtsarakon poikkijuovaisessa sulkijamekanismissa ainoastaan virtsan pidättämisen ajaksi. Naisilla samankaltaisen mekanismin uskotaan voimistavan virtsaputken sulkeutumista virtsan kertymisen ja fyysisen rasituksen aikana. Tämä selittäisi duloksetiin tehokkuuden naispotilailla ponnistusinkontinenssin hoidossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Duloksetiin tehokkuutta ponnistusinkontinenssin hoidossa annoksella 40 mg x 2 on tutkittu neljässä lumelääkkeeseen vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin satunnaistettiin 1913 ponnistusinkontinenssia sairastavaa naista (22–83 v); heistä 958 satunnaistettiin saamaan duloksetiinia ja 955 lumelääkettä. Ensijaisia tehokkuuden mittareita olivat potilaspäiväkirjatietoihin perustuva inkontinenssiepisodien yleisyys (Incontinence Episode Frequency, IEF) sekä inkontinenssia koskeva elämänlaatukysely (Incontinence specific quality of life questionnaire score, I-QOL).

Inkontinenssiepisodien yleisyys: kaikissa neljässä tutkimuksessa duloksetiiniryhmässä inkontinenssiepisodien yleisyyden mediaani pieneni vähintään 50 %:lla ja lumelääkeryhmässä pienenemisaste oli 33 %. Erot havaittiin jokaisella käyntikerralla; neljän viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 54 % ja lumelääke 22 %), kahdeksan viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 52 % ja lumelääke 29 %) ja 12 viikon lääkityksen jälkeen (duloksetiini 52 % ja lumelääke 33 %).

Tutkimuksessa, joka koski pelkästään vaikeaa ponnistusinkontinenssia sairastavia potilaita, hoitovaste duloksetiinille ilmaantui kahden viikon kuluessa.

YENTREVEN teho on arvioitu 3 kuukautta kestäneissä lumelääkkeeseen vertailevissa tutkimuksissa. YENTREVEN kliinistä hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei ole osoitettu naisilla, joilla on lievä ponnistusinkontinenssi, määriteltynä satunnaistetuissa tutkimuksissa inkontinenssiepisodien yleisyyden mukaan (IEF < 14 viikossa, Incontinence Episode Frequency). Saattaa olla, ettei näillä naisilla ole YENTREVEstä enempää hyötyä kuin mitä saadaan muun konservatiivisen hoidon avulla.

Elämänlaatu (I-QOL): inkontinenssiin liittyvää elämänlaatua mittaavan kyselyn pisteet paranivat merkittävästi duloksetiiniryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (parannus pisteinä 9,2 vs. 5,9, $p < 001$). PGI-mittarilla mitattuna (Global Improvement Scale) merkittävästi useampi nainen katsoi hoidon parantaneen heidän virtsankarkailuoireitaan verrattuna lumelääkettä saaneisiin naisiin (64,6 % vs. 50,1 %, $p < 001$).

YENTREVE ja aiempi kontinenssileikkaus: rajallisen tiedon perusteella YENTREVEN kliininen hyöty ei ole vähäisempi potilailla, joille on ennen lääkityksen aloittamista tehty inkontinenssileikkaus.

YENTREVE ja lantionpohjan lihaksiston harjoitukset (PFMT, Pelvic Floor Muscle Training): 12 viikkoa kestäneessä sokkoutetussa, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa inkontinenssiepisodien yleisyys väheni enemmän YENTREVE-hoitoa saaneilla kuin lumelääkettä tai pelkkää PFMT-hoitoa saaneilla. Yhdistelmähoidolla (duloksetiini + PFMT) saatiin parempia tuloksia vaipankäytön ja inkontinenssi-spesifisten elämänlaatumittarien suhteen kuin pelkällä YENTREVE-hoidolla tai lantionpohjan lihasharjoituksilla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Yentreve-valmisteen käytöstä kaikilla pediatrisilla potilasryhmillä ponnistusinkontinenssin hoidossa. Käyttö lapsilla, katso kohta 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Duloksetiinilla on yksi enantiomeeri. Duloksetiini metaboloituu kokonaan hapettavien entsyymien vaikutuksesta (CYP1A2 ja polymorfinen CYP2D6) sekä myöhemmin konjugoitumalla. Duloksetiinin farmakokinetiikassa on suuria yksilöllisiä eroja (yleensä 50–60 %), johtuen osaksi sukupuolesta, iästä, tupakoinnista ja CYP2D6-metaboloijaominaisuuksista.

Imeytyminen: Duloksetiini imeytyy hyvin oraalisen annon jälkeen, ja C_{max} saavutetaan 6 tunnissa annoksen ottamisesta. Suun kautta annetun duloksetiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 32–80 % (keskiarvo 50 %; N=8 tutkimushenkilöä). Ruoan nauttiminen viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamista 6 tunnista 10 tuntiin ja vähentää imeytymistä marginaalisesti (noin 11 %).

Jakautuminen: Duloksetiini sitoutuu noin 96 %:sti ihmisen plasmaproteiineihin. Duloksetiini sitoutuu sekä albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

Biotransformaatio: Duloksetiini metaboloituu kokonaan ja metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Sekä CYP2D6 että CYP1A2 katalysoivat kahden päämetaboliitin (4-hydroksiduloksetiinin glukuronidikonjugaatti ja 5-hydroksi-6-metoksiduloksetiinin sulfaattikonjugaatti) muodostusta. *In vitro* -tutkimusten perusteella duloksetiinin metaboliiteilla ei ole verenkierrassa farmakologista vaikutusta. Duloksetiinin farmakokinetiikkaa ei ole erityisesti tutkittu potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia. Rajallisesti saatavilla olevan tiedon mukaan duloksetiinin plasmapitoisuudet ovat korkeammat näillä potilailla kuin muilla.

Eliminaatio: Duloksetiinin eliminaation puoliintumisaika on vaihdellen 8 tunnista 17 tuntia (keskiarvo 12 tuntia). Laskimoon annetun duloksetiinin plasmapuhdistuma on 22–46 l/h (keskiarvo 36 l/h). Oraalisesti annetun duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma on 33–261 l/h (keskiarvo 101 l/h).

Erityiset potilasryhmät

Sukupuoli: Miesten ja naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (näennäinen plasmapuhdistuma on naisilla noin 50 % pienempi). Puhdistuma-asteen päällekkäisyyksien perusteella naisilla ei tarvitse käyttää pienempää annosta sukupuolesta johtuvien farmakokineettisten erojen takia.

Ikä: nuorten ja iäkkäiden (≥ 65 vuotta) naisten välillä on havaittu farmakokineettisiä eroja (iäkkäillä AUC-arvo on noin 25 % suurempi ja puoliintumisaika noin 25 % pidempi), mutta nämä erot eivät ole niin suuria, että annosta tulisi niiden perusteella säätää.

Munuaisten vajaatoiminta: potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) ja jotka saivat dialyysihoitoa, duloksetiinin C_{max} ja AUC-arvot olivat kaksinkertaiset terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Tiedot duloksetiinin farmakokinetiikasta ovat vähäisiä potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta: kohtalaisen vaikea maksasairaus (Child Pugh B) vaikutti duloksetiinin farmakokinetiikkaan. Terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna potilailla, joilla oli kohtalaisen vaikea maksasairaus, duloksetiinin näennäinen plasmapuhdistuma oli 79 % pienempi, näennäinen terminaalinen puoliintumisaika 2,3 kertaa pidempi ja AUC-arvo 3,7 kertaa suurempi. Duloksetiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Imettävät äidit: duloksetiinin jakautumista ja eliminoitumista elimistössä tutkittiin kuudella imettävällä naisella, vähintään 12 viikkoa synnytyksen jälkeen. Duloksetiini erittyy äidinmaitoon ja vakaantilan pitoisuudet äidinmaidossa ovat suunnilleen neljäsosa plasmassa olevasta pitoisuudesta. Duloksetiinin määrä äidinmaidossa on suunnilleen 7 mikrog/päivä, kun annos on 40 mg kahdesti päivässä. Imetys ei vaikuttanut duloksetiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Duloksetiini ei ollut tavanomaisissa kokeissa genotoksinen, eikä se ollut karsinogeeninen rotilla. Karsinogeenisyystutkimuksissa havaittiin rotalla monitumaisia soluja maksassa ilman muita histopatologisia muutoksia. Taustalla olevaa mekanismia ja kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Naarasrotilla, jotka saivat duloksetiinia 2 vuoden ajan, havaittiin heptosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntyneen niillä, joilla annos oli suuri (144 mg/kg/vrk). Näiden oletettiin kuitenkin johtuneen maksan mikrosomaalisten entsyymien induktiosta. Ei tiedetä, onko

näillä hiiriä koskevilla tutkimustuloksilla merkitystä ihmisen kannalta. Naarasrotilla, jotka saivat duloksetiinia ennen ja jälkeen parittelun sekä varhastiineyden aikana, havaittiin emolla ruuankulutuksen ja painon vähentyneen, estrussyklin häiriintyneen, elävänä syntyneiden poikasten lukumäärän ja eloonjäämisen vähentyneen ja kasvun heikentyneen, kun systeemisen altistustason arvioitiin olevan enintään maksimaalinen kliininen altistus (AUC). Kanilla tehdyssä sikiötoksisuustutkimuksessa havaittiin korkeampi esiintyvyys sydämeen ja verisuoniin sekä luustoon liittyvissä epämuodostumissa, kun systeemisen altistuksen taso oli alle maksimaalisen kliinisen altistuksen (AUC). Epämuodostumia ei havaittu toisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin duloksetiinin eri suolaa isompana annoksena. Pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksessa rotalla duloksetiini aiheutti haitallisia vaikutuksia käyttäytymiseen poikasilla, systeemisen altistustasojen ollessa alle suurimman kliinisen altistuksen (AUC).

Tutkimukset nuorilla rotilla paljastivat ohimenevää vaikutusta hermokäyttäytymiseen, kuten myös merkittävää laskua painossa ja ruuan kulutuksessa, maksaentsyymien tuotossa ja hepatosellulaarisen solurakkuloiden muodostumisessa tasolla 45mg/kg/päivä. Yleinen duloksetiinin toksisuusprofiili nuorilla rotilla oli samanlainen kuin aikuisilla rotilla. Altistustason (NOAEL), jolla haittavaikutuksia ei voitu havaita määritettiin olevan 20 mg/kg/päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

hypromelloosi
hypromelloosiasetaattisukkinaatti
sakkarooosi
sokeripartikkelit
talkki
titaanidioksidi (E171)
trietyylisitraatti.

Kapselin kuori:

liivate
natriumlauryylisulfaatti
titaanidioksidi (E171)
indigokarmiini (E132)
elintarvikkeissa käytetty painoväri.

Elintarvikkeissa käytetty painoväri:

synteettinen rautaoksidi (E172)
propyleeniglykoli
sellakka.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyvinyylidikloridi (PVC), polyetyleni (PE) ja polyklooritrifluoroetyleni (PCTFE) läpipainoliuskissa, jotka on suljettu alumiinifoliolla.

Pakkauskoko: 28, 56 ja 98 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/280/001

EU/1/04/280/007

EU/1/04/280/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä 11. elokuuta 2004

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä 24. kesäkuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**

- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lilly SA
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Espanja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELOT; 40 MG ENTEROKAPSELI, KOVA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YENTREVE 40 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg duloksetiinia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia
Katso pakkausselosteesta lisätietoa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kovaa enterokapselia
56 kovaa enterokapselia
98 kovaa enterokapselia
140 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/280/002 (28 kovaa enterokapselia)
EU/1/04/280/003 (56 kovaa enterokapselia)
EU/1/04/280/004 (98 kovaa enterokapselia)
EU/1/04/280/005 (140 kovaa enterokapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

YENTREVE 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

98 KAPSELIN KOTELO (40 MG) OSA KERRANNAISPAKKAUSTA ILMAN (SINISTÄ LAATIKKOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YENTREVE 40 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg duloksetiinia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia.
Katso pakkausselosteesta lisätietoa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 kapselia
Osa kerrannaispakkausta, joka sisältää kaksi 98 kapselin pakkausta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/280/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

YENTREVE 40 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOETIKETTI (2 X 98 KAPSELIA, 40 MG)
ALUMIINIFOLIOSSA (SISÄLTÄÄ SINISEN LAATIKON)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YENTREVE 40 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg duloksetiinia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus 2 x 98 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/280/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

YENTREVE 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YENTREVE 40 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO 20 MG ENTEROKAPSELI, KOVA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YENTREVE 20 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 20 mg duloksetiinia (hydrokloridina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia
Katso pakkausselosteesta lisätietoa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kovaa enterokapselia
28 kovaa enterokapselia
98 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/280/001 (56 kovaa enterokapselia)

EU/1/04/280/007 (28 kovaa enterokapselia)

EU/1/04/280/008 (98 kovaa enterokapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

YENTREVE 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YENTREVE 20 mg kovat enterokapselit
Duloksetiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

YENTREVE 40 mg enterokapseli, kova

YENTREVE 20 mg enterokapseli, kova

Duloksetiini (hydrokloridina)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan :

1. Mitä YENTREVE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät YENTREVE-kapseleita
3. Miten YENTREVE-kapseleita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. YENTREVE-kapselien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ YENTREVE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

YENTREVE-kapselien vaikuttava aine on duloksetiini. YENTREVE suurentaa serotoniini- ja noradrenaliinipitoisuuksia hermostossa.

YENTREVE on naisten ponnistusinkontinenssin hoitoon käytettävä lääke, joka otetaan suun kautta.

Ponnistusinkontinenssilla tarkoitetaan tahatonta virtsankarkailua ruumiillisen rasituksen tai toiminnan, kuten nauramisen, yskimisen, aivastamisen, nostamisen tai liikunnan yhteydessä.

YENTREVEN uskotaan vaikuttavan vahvistamalla sulkijamekanismia, joka vastaa virtsanpidätyksestä nauramisen, aivastamisen tai fyysisen toiminnan aikana.

YENTREVEN teho vahvistuu, kun se yhdistetään lantionpohjan lihaksiston harjoituksiin.

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ ENNEN KUIN KÄYTÄT YENTREVE-KAPSELEITA

ÄLÄ KÄYTÄ YENTREVE-kapseleita, jos:

- olet allerginen duloksetiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on maksasairaus
- sinulla on vaikea munuaissairaus
- käytät tai olet viimeisten 14 vuorokauden aikana käyttänyt monoamiinioksidaasin estäjiä eli MAO:n estäjiä (ks. Muut lääkevalmisteet ja YENTREVE)
- otat fluvoksamiinia, jota yleensä käytetään masennuksen hoitoon, siprofloksasiinia tai enoksasiinia, jota yleensä käytetään joidenkin infektioiden hoitoon.

Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on korkea verenpaine tai sydänsairaus. Lääkärisi arvioi, voitko käyttää YENTREVE-kapseleita.

Varoitukset ja varotoimet

Seuraavassa on syitä, joiden takia YENTREVE ei ehkä sovi sinulle. Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät YENTREVE-kapseleita, jos:

- otat lääkkeitä masennuksen hoitoon (ks. Muut lääkevalmisteet ja YENTREVE)

- otat mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta
- sinulla on munuaissairaus
- sinulla on esiintynyt kouristuksia
- sinulla on ollut mania
- kärsit kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä
- sinulla on silmävaivoja, kuten tiettytyyppinen glaukooma (kohonnut silmänpaine)
- sinulla on esiintynyt verenvuotohäiriöitä (mustelma-alttius)
- sinulla on vaara elimistön matalaan natriumpitoisuuteen (esim. käytät nesteenpoistolääkkeitä, etenkin jos olet iäkäs)
- sinua parhaillaan hoidetaan toisella lääkkeellä, joka voi aiheuttaa maksavaurioita
- käytät toista lääkettä, joka sisältää duloksetiinia (ks. Muut lääkevalmisteet ja YENTREVE).

YENTREVE saattaa aiheuttaa rauhattomuuden tunnetta ja kykenemättömyyttä istua tai seistä paikallaan. Jos sinulle ilmaantuu tällaisia tuntemuksia, kerro lääkärillesi.

Itsetuhoajatukset ja masennuksen tai ahdistusoireiden paheneminen

Vaikka YENTREVEN käyttöaiheena ei ole masennustilojen hoito, samaa vaikuttavaa ainetta (duloksetiinia) sisältävää lääkevalmistetta käytetään myös masennustilojen hoitoon. Jos olet masentunut ja/tai ahdistunut, sinulle saattaa toisinaan tulla ajatuksia itsesi vahingoittamisesta tai tappamisesta. Nämä ajatukset saattavat lisääntyä aloittaessasi masennuslääkityksen. Näillä lääkkeillä kestää aikansa ennen kuin ne alkavat vaikuttaa, yleensä noin kaksi viikkoa, mutta joskus pitempäänkin.

Näitä ajatuksia tulee herkemmin jos:

- sinulla on aikaisemmin ollut ajatuksia itsesi tappamisesta tai vahingoittamisesta
- olet nuori aikuinen. Kliinistä tutkimuksista saatu tieto on osoittanut itsetuhoisen käyttäytymisen riskin kasvua masennuslääkityksen aikana mielenterveyshäiriöitä kärsivillä alle 25-vuotiailla aikuisilla.

Jos sinulla on milloin tahansa ajatuksia itsesi vahingoittamisesta tai tappamisesta, ota yhteyttä lääkäriisi tai mene heti sairaalaan.

Masennuksestasi tai ahdistusoireistasi kertominen sukulaiselle tai läheiselle ystävälle saattaa auttaa sinua, ja voit pyytää heitä lukemaan tämän potilasohjeen. Voit pyytää heitä kertomaan sinulle, jos heidän mielestään masennuksesi tai ahdistuneisuutesi pahenee tai jos he ovat huolestuneita käyttäytymisessäsi tapahtuneista muutoksista.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

YENTREVE-kapseleita ei pitäisi käyttää lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille. Sinun tulee myös tietää, että alle 18-vuotiaille potilailla on lisääntynyt haittavaikutusten, kuten itsemurhayritysten, itsetuhoajatusten ja vihamielisyyden (pääasiallisesti aggressio, vastustava käyttäytyminen ja viha) vaara, kun he ottavat tämän ryhmän lääkkeitä. YENTREVEN pitkän ajan turvallisuusvaikutuksiakaan koskien kasvua, kypsymistä sekä tiedollista ja käyttäytymiseen liittyvää kehitystä ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja YENTREVE

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

YENTREVE-kapselien vaikuttava aine on duloksetiini, jota on myös muihin sairauksiin:

- diabeettinen neuropatiakipu, masennus, ahdistuneisuus ja virtsan pidätyskyvyn häiriö.

Useampaa kuin yhtä duloksetiinivalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti. Tarkista lääkärisi kanssa, ettet jo ennestään käytä duloksetiinia sisältävää lääkettä.

Lääkärisi päättää, voitko ottaa YENTREVEä samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa. **Älä aloita tai lopeta minkään lääkkeen (itsehoitolääkkeet ja rohdosvalmisteet mukaan lukien) käyttämistä keskustelematta ensin lääkärin kanssa.**

Sinun pitää myös kertoa lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista:

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät): Älä käytä YENTREVEä samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjän (MAO:n estäjän) kanssa äläkä ennen kuin aikaisintaan 14 vuorokauden kuluttua MAO:n estäjän käytön lopettamisesta. Esimerkkejä MAO:n estäjistä ovat moklobemidi (masennuslääke) ja linetsolidi (antibiootti). MAO:n estäjän käyttö samanaikaisesti monien reseptilääkkeiden, myös YENTREVEN kanssa voi aiheuttaa vakavia tai jopa hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Pidä vähintään 14 vuorokauden tauko MAO:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen ennen YENTREVE-hoidon aloittamista. YENTREVE-hoidon lopettamisen jälkeen on myös pidettävä vähintään 5 vuorokauden tauko ennen MAO:n estäjän käytön aloittamista.

Väsymystä aiheuttavat lääkkeet: näitä ovat esimerkiksi bentsodiatsepiinit, voimakkaat kipulääkkeet, psykoosilääkkeet, fenobarbitaali, väsyttävät antihistamiinit.

Serotoniinin pitoisuutta suurettavat lääkkeet: Triptaanit, tramadoli, tryptofaani, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (kuten paroksetiini ja fluoksetiini), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (kuten venlafaksiini), trisykliset masennuslääkkeet (kuten klomipramiini, amitriptyliini), petidiini, mäkikuisma ja MAO:n estäjät (kuten moklobemidi ja linetsolidi). Nämä lääkkeet suurettavat haittavaikutusriskiä. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä samanaikaisesti YENTREVEN kanssa ja sinulle kehittyvät epätyypillisiä oireita, ota yhteys lääkäriin.

Oraaliset antikoagulantit eli veren hyytymistä estävät lääkkeet: Nämä verta ohentavat eli veren hyytymistä estävät lääkkeet saattavat lisätä verenvuotovaaraa.

YENTREVE-kapseleiden käyttö ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

YENTREVE voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Noudata alkoholin käytössä erityistä varovaisuutta YENTREVE-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Kerro lääkärillesi, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta YENTREVE-lääkityksen aikana. Käytä YENTREVE-kapseleita vasta sen jälkeen, kun olet keskustellut lääkärisi kanssa hoidon mahdollisista hyödyistä sekä sikiöön kohdistuvista riskeistä.

Kerro kättilölle ja/tai lääkärille, että käytät YENTREVEä. Käytettäessä raskauden aikana, samankaltaiset lääkkeet (serotoniinin takaisinoton estäjiä, SSRI) saattavat lisätä riskiä kohonneen keuhkoverenkierron vastukseen vastasyntyneillä (PPHN), aiheuttaen sinisyyttä ja hengitystiehyden nopeutumista. Nämä oireet ilmenevät yleensä 24 tunnin kuluessa synnytyksestä. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota välittömästi yhteyttä kättilöön ja/tai lääkäriin.

Jos käytät YENTREVEä raskautesi loppuvaiheessa, lapsellasi voi ilmetä joitakin oireita syntymän jälkeen. Oireet alkavat yleensä välittömästi syntymän jälkeen tai muutaman päivän ikäisenä. Niitä voivat olla veltot lihakset, tärinä, vapina, syömisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja kouristukset. Jos lapsellasi ilmenee jokin näistä oireista tai olet huolestunut lapsesi terveydestä, kysy neuvoa lääkäriltä tai kättilöltä.

- Kerro lääkärillesi, jos imetät. YENTREVEN käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

YENTREVE voi aiheuttaa sinulle uneliaisuutta ja huimausta. Älä aja autoa äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita, ennen kuin tiedät, miten YENTREVE vaikuttaa sinuun.

YENTREVE sisältää sakkaroosia YENTREVE sisältää **sakkaroosia**. Jos sinulla on todettu jonkin sokerin intoleranssi, ota yhteyttä lääkäriin ennen kuin otat tätä lääkettä.

3. MITEN YENTREVE-KAPSELEITA KÄYTETÄÄN

Käytä tätä lääkettä juuri niin kuin lääkärisi on määrännyt tai apteekkihenkilökunta neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

YENTREVE otetaan suun kautta. Kapseli niellään kokonaisena veden kanssa.

Suositteltu YENTREVEN annos on 40 mg kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja myöhään iltapäivällä/illalla). Lääkärisi voi päättää, että hoitosi aloitetaan 20 mg:lla kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, ennen kuin annos nostetaan 40 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Jotta YENTREVE-annoksen muistaminen olisi helpompaa, sinun kannattaa ottaa se samaan aikaan joka päivä.

Älä lopeta YENTREVEN käyttöä tai muuta annosta keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa. Sairautesi asianmukainen hoitaminen on tärkeää, jotta voisit paremmin. Hoitamattomana sairautesi ei parane ja saattaa muuttua vakavammaksi ja vaikeammaksi hoitaa.

Jos otat enemmän YENTREVE-kapseleita kuin sinun pitäisi

Soita lääkärillesi tai apteekkiin välittömästi, jos olet ottanut suuremman annoksen YENTREVEä, kuin mitä lääkärisi on sinulle määrännyt. Yliannostuksen oireita ovat uneliaisuus, kooma, serotoniinioireyhtymä (harvinainen tila, joka voi aiheuttaa suurta onnen tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, humalan tunnetta, kuumetta, hikoilua ja lihaskäykkyyttä), kouristukset, oksentelu, nopea sydämen lyönti.

Jos unohdat ottaa YENTREVE-lääkkeen

Jos unohdat ottaa lääkannoksen, ota se heti kun muistat. Jos sinun on jo kuitenkin aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos kuten tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Älä ylitä sinulle määrättyä YENTREVE-vuorokausiannosta.

Jos lopetat YENTREVE-kapselien käytön

ÄLÄ LOPETA kapselien ottamista neuvottelematta lääkärisi kanssa, vaikka voitisi olisikin parempi. Jos lääkärisi mielestä et enää tarvitse YENTREVEä, hän pyytää sinua lopettamaan käytön pienentämällä annosta 2 viikon aikana.

Joillakin potilailla, jotka ovat lopettaneet YENTREVEN käytön yhtäkkiä yli 1 viikon kestäneen hoidon jälkeen, on esiintynyt oireita kuten:

- huimausta, neulan piston kaltaisia kihelmöiviä tuntemuksia tai sähköiskun kaltaisia tuntemuksia (etenkin päässä), unihäiriöitä (eloisia unia, painajaisunia, unettomuutta), väsymystä, unettomuutta, levotonta tai kiihtynyttä oloa, huolestuneisuutta, pahoinvointia tai oksentelua, vapinaa, päänsärkyä, lihaskipua, ärtyneisyyttä, ripulia, lisääntyntä hikoilua tai kiertohuimausta.

Nämä oireet eivät yleensä ole vakavia ja häviävät muutamassa vuorokaudessa. Jos oireesi ovat häiritseviä, kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkäriin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja ne häviävät usein lyhyessä ajassa.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä) ovat:

- pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus
- väsymys

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä kymmenestä käyttäjästä) ovat:

- ruokahaluttomuus
- univaikeudet, kiihtyneisyys, seksuaalisen halukkuuden väheneminen, ahdistuneisuus, huono unen laatu
- päänsärky, huimaus, velttous, uneliaisuus, vapina, tunnottomuus, sisältäen ihon tunnottomuuden tai pistelyn
- näön hämärtyminen
- heite- tai kiertohuimauksen tunne
- kohonnut verenpaine, kasvojen kuumotus
- ripuli, vatsakipu, kuvotus (oksentelu), närästys, tai ruoansulatusvaivat
- lisääntynyt hikoilu
- heikotus, lihasvärinä

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä sadasta käyttäjästä) ovat:

- kurkkutulehdus, joka aiheuttaa äänen käheyttä
- allergiset reaktiot
- kilpirauhasen toiminnan heikkeneminen, mikä voi aiheuttaa väsymystä ja painon nousua
- kuivuminen
- hampaiden narskuttelu, hampaiden yhteenpureminen, epätietoisuuden tunne (esim. ajasta tai paikasta), motivaation puute, orgasmivaikeudet, epätavalliset unet
- hermostuneisuus, keskittymisvaikeudet, makuaistin muutokset, huono unen laatu
- suurentuneet pupillit (silmän mustuaiset) tai näkövaivat, kuivat silmät
- tinnitus (korvien soiminen), korvakipu
- sydämen tykytys, nopea ja/tai epäsäännöllinen syke
- pyörtyminen
- lisääntynyt haukottelu
- verioksennus, tai musta tervamainen uloste, suolistotulehdus, suutulehdus, röyhtäily, nielemisvaikeudet, ilmavaivat, pahanhajuinen hengitys
- maksatulehdus, joka voi aiheuttaa vatsakipua sekä ihon tai silmän valkuaisen keltaisuutta (kutiseva) ihottuma, yöhikoilu, nokkosihottuma, kylmänhiki, suurentunut mustelmataipumus
- lihaskipu, lihasjäykkyys, lihaskouristus, lekalihaksen supistus
- virtsaamisen aloitusvaikeus, kivulias virtsaaminen, virtsaamisen tarvetta yöllä, lisääntynyt virtsaaminen, epänormaali haju virtsassa
- epänormaali emätinverenvuoto, vaihdevuosisoireita
- rintakipu, kylmän/kuuman tunne, jano
- painon lasku, painon nousu
- YENTREVE-lääkkeellä voi olla vaikutuksia, joita et havaitse, kuten maksaentsyymiarvojen suureneminen sekä veriarvojen kuten kaliumin, kreatiiniin, sokerin tai kolesteroliarvojen suureneminen

Harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä tuhannesta käyttäjästä) ovat:

- vakava allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia, heitehuimausta, kielen ja huulten turpoamista
- veren natriumpitoisuuden pienentyminen (etenkin iäkkäillä; oireina voi olla huimauksen, heikkouden, sekavuuden, uneliaisuuden ja syvän väsymyksen tunne tai pahoinvointia ja huonovointisuutta. Vakavia oireita ovat pyörtyminen, kouristelu ja kaatuilu), antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIAHD)
- itsetuhokäyttäytyminen, itsetuhoajatukset, mania (yliaktiivisuus, rauhattomat ajatukset ja vähentynyt unentarve), hallusinaatiot, hyökkäävä käytös ja vihan tunteminen
- ”serotoniinioireyhtymä” (harvinainen tila, joka voi aiheuttaa suurta onnen tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, juopumuksen tunnetta, kuumetta, hikoilua ja lihasjäykkyyttä), kouristuskohtaukset, äkilliset kouristukset ja tahattomat lihasliikkeet,

- levottomuuden tunne tai kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan, lihasliikkeiden hallintavaikeus esim. lihaskoordinaation puute tai hallitsemattomat lihasliikkeet, levottomat jalat -oireyhtymä
- suurentunut silmänpaine (glaukooma)
 - heitehuimaus, huimauksen tunne erityisesti ylösnoustaessa, kylmät sormet ja/tai varpaat
 - kurkun kireys, nenäverenvuoro
 - kirkas veri ulosteissa, paksusuolen tulehdus (mikä johtaa ripuliin)
 - maksan vajaatoiminta, ihon tai silmän valkuaisen keltaisuus (ikterus)
 - Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, jossa tulee rakkuloita iholle, suuhun, silmiin ja sukupuolielimiin), vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen ja kurkun turpoamisen (angioedeema), herkkyys auringon valolle
 - lihasnykäykset
 - vaikeus tai kyvyttömyys virtsanheittoon, normaalia suurempi virtsaamistarve, virtsasuihkun heikentyminen
 - kuukautishäiriöt kuten runsaat, kivuliaat, epäsäännölliset tai pitkittyneet kuukautiset, epätavallisen niukat tai puuttuvat kuukautiset, epänormaali rintamaidon erityys
 - kaatuilu (yleensä iäkkäät henkilöt), poikkeava kävely

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta käyttäjästä) ovat:

- ihon verisuonten tulehdus (ihovaskuliitti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. YENTREVE-KAPSELIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. PAKKAUKSEN SISÄLTÖ JA MUUTA TIETOA

Mitä YENTREVE sisältää

Vaikuttava aine on duloksetiini.

Yksi kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridia vastaten 20 mg tai 40 mg duloksetiinia.

Muut aineet ovat:

Kapseli: hypromelloosi, hypromelloosiasetaattisukkinaatti, sakkaroosi, sokeripartikkelit, talkki, titaanidioksidi (E171) ja trietyylisitraatti

(Lisätietoa sokeri-intoleransseista, katso kohta 2).

Kapselin kuori: liivate, natriumlauryylisulfaatti, titaanidioksidi (E171), indigokarmiini (E132), punainen rautaoksidi ja keltainen rautaoksidi, elintarvikkeissa käytetty painoväri.

Elintarvikkeissa käytetty painoväri: synteettinen musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli, sellakka.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

YENTREVE on kova enterokapseli.

Yksi YENTREVE-kapseli sisältää duloksetiinihydrokloridipellettejä, joissa on mahahapolta suojaava pinnoite.

YENTREVEä on saatavilla kahta vahvuutta: 20 mg ja 40 mg.

40 mg:n kapselit ovat oranssin/sinisen värisiä, ja niihin on painettu vahvuus '40 mg' ja tunnistenumero '9545'.

20 mg:n kapselit ovat sinisiä ja niihin on painettu vahvuus '20 mg' ja tunnistenumero '9544'.

YENTREVE 40 mg pakkauskoot ovat 28, 56, 98, 140 ja 196 (2 x 98) kapselia.

YENTREVE 20 mg pakkauskoot ovat 28, 56 ja 98 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Alankomaat.

Valmistaja: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanja.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

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 Holdings Limited Eesti filiaal

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 91 623 17 32

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

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 Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

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

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>)