

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YENTREVE 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid

YENTREVE 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

YENTREVE 20 mg

Iga kapsel sisaldab 20 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga kapsel võib sisaldada 37 mg sahharoosi.

YENTREVE 40 mg

Iga kapsel sisaldab 40 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga kapsel võib sisaldada kuni 74 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

YENTREVE 20 mg

Läbipaistmatu sinine põhiosa, märgistusega '20 mg' ja läbipaistmatu sinine kate, millel on märgistus '9544'.

YENTREVE 40 mg

Läbipaistmatu oranž põhiosa, märgistusega '40 mg' ja läbipaistmatu sinine kate, millel on märgistus '9545'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

YENTREVE on näidustatud naistele mõõduka kuni raske pingutus-kusepidamatuse (PKP) raviks.

YENTREVE on näidustatud täiskasvanutele.

Lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

YENTREVE soovitatav annus on 40 mg kaks korda päevas sõltumatult toidukorrast. Pärast 2...4-nädalast ravi tuleb patsiente uuesti kontrollida, et hinnata ravi efektiivsust ja taluvust. Mõnedel patsientidel võib enne doosi suurendamist soovitusliku annuseni, 40 mg kapsel kaks korda ööpäevas, olla kasu sellest, kui alustada ravi 20 mg kapsliga kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul. Annuse suurendamine võib vähendada, kuid mitte elimineerida iivelduse ja uimasuse esinemise riski.

Siiski, efektiivne väikseim annus YENTREVE-i on 20 mg kaks korda päevas.

YENTREVE efektiivsus on tõestatud kuni 3 kuud kestnud platseebo-kontrolliga uuringutes. Ravi tulemusi tuleb hinnata regulaarsete vaheaegade järel.

YENTREVE kombineeritud ravi koos vaagnapõhja lihaste treeningu programmiga (VPLT) mõjub tõhusamalt kui kumbagi eraldi kasutada. Soovitav on kasutada samaaegselt VPLT-ga.

Maksapuudulikkus

YENTREVE-i ei tohi kasutada naistel, kellel esineb maksahaigus, mis võib põhjustada maksapuudulikkust (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Neerupuudulikkus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häire korral (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) ei ole annust vaja muuta. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, vt lõik 4.3) patsientidel ei tohi YENTREVE-i kasutada.

Lapsed

Duloksetiini efektiivsust ja ohutust diabeetilise perifeerse neuropaatilise valu ega generaliseerunud ärevushäire ravis ei ole uuritud. Andmed puuduvad.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakate ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Ravi katkestamine

Tuleks vältida järsku ärajätmist. YENTREVE-ravi lõpetamisel tuleks annust järk-järgult vähendada ühe kuni kahe nädalase perioodi jooksul, et vähendada ärajätunähtude teket (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annuse vähendamise ajal või peale ravi lõppu ilmnevad väljakannatamatud sümptomid, siis võib eelnevalt välja kirjutatud annuse võtmist jätkata. Hiljem võib arst jätkata annuse vähendamist kuid rohkem järk-järgult.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Maksahaigus, mis põhjustab maksapuudulikkust (vt lõik 5.2).

YENTREVE-i ei tohi kasutada koos mitteselektiivsete, pöördumatu toimega MAO-inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

YENTREVE-i ei tohi kasutada koos CYP1A2 inhibiitoritega, nagu fluvoksamiin, tsiprofloksatsiin või enoksatsiin, kuna koostoime tulemusena tõuseb duloksetiini kontsentratsioon plasmas (vt lõik 4.5).

Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min) (vt lõik 4.4).

YENTREVE-i ravi alustamine on vastunäidustatud kontrollimatu hüpertensiooniga patsientidele, mis võib esile kutsuda potentsiaalse ohu hüpertensiivse kriisi tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maania ja krampid

YENTREVE tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on esinenud maania või bipolaarne häire ja/või krampid.

Serotoniinisündroom / maliigne neuroleptiline sündroom

Sarnaselt teiste serotoniinergiliste ainetega võib ka duloksetiin-ravi ajal tekkida potentsiaalselt eluohtlik seisund, serotoniinisündroom või maliigne neuroleptiline sündroom (MNS), eriti kaasuva ravi korral teiste serotoniinergiliste ainetega (sh SSRI-d, SNRI-d, tritsüklilised antidepressandid või triptaanid), serotoniini metabolismi mõjutavate ainetega, nt MAOI-de või antipsühhootikumide või teiste dopamiinantagonistidega, mis võivad mõjutada serotoniinergilist mediaatorsüsteemi (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Serotoniinisündroomi iseloomustav sümptomaatika võib väljenduda vaimse seisundi muutustes (nt agiteeritus, hallutsinatsioonid, kooma), autonoomne ebastabiilsus (nt tahhükardia, labiilne vererõhk, hüpertermia), neuromuskulaarsed kõrvalekalded (nt hüperrefleksia, koordinatsioonihäired) ja/või seedetraktihäired (nt iiveldus, oksendamine, diarröa). Serotoniinisündroom kõige raskemal kujul võib sarnaneda MNS-iga, hõlmates hüpertermiat, lihasjäikust, kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemist seerumis, autonoomset ebastabiilsust koos elutähtsate näitajate võimaliku kiire kõikumisega ja vaimse seisundi muutusi.

Kui samaaegne ravi duloksetiini ja teiste serotoniinergiliste/neuroleptiliste ainetega, mis võivad mõjutada serotoniini ja/või dopamiinergilisi neurotransmitterite süsteeme, on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti eriti ravi algul ja annuse suurendamisel hoolikalt jälgida.

Naistepuna ürt

YENTREVE-i ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide samaaegsel kasutamisel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini.

Müdüriaas

Duloksetiini kasutamisel on täheldatud müdüriaasi, mistõttu tuleb olla ettevaatlik, kui duloksetiini määrata patsientidele, kellel esineb silmasisese rõhu tõus või kellel on risk ägeda kinnisenurga glaukoomi tekkeks.

Vererõhk ja südame löögisagedus

Mõnede patsientide puhul on vererõhu tõusu ja kliiniliselt olulist hüpertensiooni seostatud duloksetiiniga. Selle põhjuseks võib olla duloksetiini noradrenergiline efekt. Duloksetiini puhul on teatatud hüpertensiivse kriisi juhtudest, eriti nendel patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud hüpertensioon. Seetõttu, patsientidel, kellel on diagnoositud arteriaalne hüpertensioon ja/või mõni muu kardiovaskulaarne haigus, soovitatakse regulaarselt jälgida vererõhku, eriti esimese ravikuu jooksul. Duloksetiini tuleks ettevaatusega kasutada patsientidel, kelle seisundid võivad olla põhjustatud suurenenud südame löögisagedusest või vererõhu tõusust. Ettevaatlik peaks olema ka juhul, kui duloksetiini kasutatakse koos ravimitega, mis võivad mõjutada selle metabolismi (vt lõik 4.5). Patsientidel, kel esineb püsiv vererõhu tõus duloksetiini kasutamise ajal, tuleks kaaluda annuse vähendamist või järk-järgulist ravi lõpetamist (vt lõik 4.8). Kontrollimatu hüpertensiooniga patsientidel ei tohiks duloksetiinravi alustada (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni häire

Hemodialüüsil olevatel raskekujulise neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel esineb duloksetiini plasmakontsentratsiooni tõusu. Raske neerukahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.3. Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientide kohta vt lõik 4.2.

Verejooks

Selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) ja serotoniini/noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI), sh duloksetiini puhul on täheldatud veritsusehäireid nagu ekhümoosid, purpur ja gastrointestinaalne veritsus. Duloksetiin võib suurendada sünnitusjärgse verejooksu riski (vt lõik 4.6). Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kes kasutavad antikoagulante ja/või ravimeid, mis mõjutavad trombotsüütide funktsiooni (nt MSPVA-d või atsetüülsalitsüülhape (ASA)) ning patsientidega, kellel esineb oht verejooksule.

Ravi katkestamine

Aeg-ajalt võib pärast ravi lõpetamist esineda ärajätunähtused, eriti ravi järsul lõpetamisel (vt lõik 4.8). Ravi järsul lõpetamisel täheldati kõrvaltoimeid kliinilises uuringus umbes 44 % YENTREVE-ga ravitud patsientidest ja 24 % platseebot saanud patsientidest.

SSRI-dega ja SNRI-dega ilmnenud ärajätunähtude esinemise risk võib olla põhjustatud mitmetest faktoritest, sealhulgas ravi kestvusest ja annuse suuruselt ning annuse vähendamise tempest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ära toodud lõigus 4.8. Üldiselt on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need kujuneda raskeks. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt ravi lõpetamise paaril esimesel päeval, kuid väga harva on teatatud sellistest sümptomitest, kui patsient on tahtmatult annuse vahele jätnud. Üldiselt on need sümptomid ise mööduvad ning tavaliselt taanduvad kahe nädala jooksul, kuigi mõnedel inimestel võivad kesta kauem (2-3 kuud või rohkem). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel duloksetiini annust järk-järgult vähendada mitte vähem kui kahe nädala jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt lõik 4.2).

Hüponatreemia

YENTREVE manustamisel on teatatud hüponatreemia tekkimisest, sh juhud, kus seerumi naatriumisisaldus on langenud alla 110 mmol/l. Hüponatreemia võib olla põhjustatud antidiureetilise hormooni liignõrhistuse sündroomist (SIADH). Enamik juhtumitest on esinenud eakatel patsientidel, eriti kui hiljutises anamneesis on olnud või kaasuvad predisponeerivad faktorid vedelike tasakaaluhäireteks.. Eriti ettevaatlik peab olema suurenenud hüponatreemia riskiga patsientide puhul, nagu näiteks vanurite, tsirroosiga või dehüdreeritud patsientide või diureetikumidega ravitavate patsientide puhul.

Depressioon, suitsidaalsed mõtted ja suitsidaalne käitumine

Kuigi YENTREVE ei ole näidustatud depressiooni raviks, kasutatakse sama toimeainet (duloksetiini) ka antidepressiivse ravimina. Depressiooniga kaasneb suitsiidimõtete, enesekahjustuse ja suitsiidi (suitsidaalsete olukordade) suurenenud risk. See risk püsib kuni märgatava remissioonini. Kuna ravi esimeste nädalate jooksul ei pruugi kohe paranemist ilmned, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuni tekivad paranemise ilmingud. Kliinilises praktikas on tavaline, et suitsiidioht võib paranemise varajases staadiumis tõusta. Patsiendid, kellel esineb anamneesis suitsidaalseid olukordi või kes avaldavad enne ravi algust märkimisväärselt suitsiidimõtteid, on teatavasti enim ohustatud suitsiidimõttest või suitsidaalsest käitumisest, mistõttu neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete korral läbi viidud antidepressantide platseebokontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs tõestas, et alla 25-aastastel patsientidel esines antidepressantide puhul suurem suitsidaalse käitumise risk kui platseebo patsientidel.

Duloksetiini ravi ajal või vahetult pärast ravi katkestamist on teatatud suitsidaalsete mõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.8). Arstid peavad julgustama patsiente teavitama ükskõik mis ajahetkel tekkinud rõhuva meeleolu mõtetest või tunnetest või depressiivsetest sümptomitest. Kui YENTREVE ravi ajal tekib patsiendil ärevus või depressiivsed sümptomid, tuleks otsida spetsialiseeritud meditsiinilist abi, kuna depressioon on tõsine meditsiiniline seisund. Kui otsustatakse alustada ravi antidepressantidega, soovitatakse vähehaaval YENTREVE ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

YENTREVE-i ei tohi raviks kasutada lastel ja alla 18-aasta vanustel noorukitel. Võrreldes platseeboga, vaadeldi antidepressantidega ravitud laste ja noorukite seas läbiviidud kliiniliste uuringute käigus rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatsed ja suitsidaalsed mõtted) ja vaenulikkust (domineerivalt agressioon, opositsionaalne käitumine ja viha). Kui kliinilise vajaduse järgi tehakse siiski otsus ravida, peab patsienti suitsidaalsete sümptomite suhtes hoolikalt jälgima. Lisaks ei ole veel esitatud andmeid selle kohta, mis puudutavad laste ja noorukite kasvamist, täisikka jõudmist ning kognitiivset ja käitumuslikku arengut.

Duloksetiini sisaldavad ravimpreparaadid

Duloksetiini kasutatakse erinevate kaubamärkide all mitmete näidustuste puhul (diabeetilise neuropaatilise valu, depressiooni, generaliseerunud ärevushäire ja pingutus-kusepidamatuse raviks). Rohkem kui ühe sellise ravimi samaaegset kasutamist tuleks vältida.

Hepatiit/suurenemud maksaensüümide aktiivsus

Maksakahjustuste juhte, sealhulgas tõsist maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (>10 korda üle normi), hepatiiti ja kollatõbe on duloksetiinravi ajal harva täheldatud (vt lõik 4.8). Enamik neist ilmnis esimeste ravikuude jooksul. Maksakahjustuse vorm oli domineerivalt hepatotsellulaarne. Duloksetiini tuleks ettevaatusega kasutada patsientide puhul, keda ravitakse teiste maksakahjustusega seotud ravimitega.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Duloksetiini kasutamist on seostatud akatiisia väljakujunemisega, mida iseloomustab subjektiivselt ebameeldiv või piinav rahutuse tunne ning pidev liikumisvajadus, millele kaasub võimatus istuda või paigal seista. Seda võib kõige tõenäolisemalt esineda ravi paari esimese nädala jooksul. Patsientidele, kel esineb selliseid sümptomeid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Seksuaalfunktsiooni häired

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI) / serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI) võivad põhjustada seksuaalfunktsiooni häirete sümptomeid (vt lõik 4.8). Teatatud on pikaajalise seksuaalfunktsiooni häire juhtudest, mille korral sümptomid on vaatamata SSRI/SNRI-de kasutamise lõpetamisele püsivad.

Sahharoos

YENTREVE gastroresistentsed kapslid sisaldavad sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI-d): Serotoniinisündroomi ohu tõttu ei tohi duloksetiini kasutada kombinatsioonis mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI-d) ja mitte enne 14 päeva möödumist MAOI-ravist. Lähtuvalt duloksetiini poolväärtusajast, peab pärast YENTREVE ärajätmist mööduma vähemalt 5 päeva, enne kui alustada MAOI-ravi (vt lõik 4.3).

YENTREVE-i ei soovitata kasutada koos selektiivsete pöörduva toimega MAOI-dega, nt moklobemiidiga (vt lõik 4.4). Antibiootikum linesoliid on pöörduva toimega mitte-selektiivne MAOI ning seda ei tohi kasutada patsientidel, keda ravitakse ARICLAIM-iga (vt lõik 4.4).

CYP1A2 inhibiitorid: Kuna CYP1A2 on seotud duloksetiini metabolismiga, põhjustab YENTREVE samaaegne kasutamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega tõenäoliselt duloksetiini kõrgemaid kontsentratsioone. Fluvoksamiin (100 mg üks kord ööpäevas), CYP1A2 tugev inhibiitor, vähendas duloksetiini plasma kliirensit ligikaudu 77 % ja AUC_{0-t} suurenes 6 korda. Seetõttu ei tohi YENTREVE-i manustada koos tugevate CYP1A2 inhibiitoritega nagu fluvoksamiin (vt lõik 4.3).

Kesknärvisüsteemi mõjutavad ravimid: Tuleb olla ettevaatlik, kui YENTREVE-i võtta koos teiste tsentraalselt toimivate ravimite või ainetega, kaasaarvatud alkohol ja rahustid (bensodiasepiinid, morfinomimeetikumid, antipsühhootikumid, fenobarbitaal, sedatiivsed antihistamiinikumid).

Serotoniinergilised ained: Harvadel juhtudel on samaaegselt SSRI-sid/SNRI-sid ja serotoniinergilisi aineid kasutavatel patsientidel täheldatud serotoniinisündroomi. YENTREVE manustamisel koos serotoniinergiliste ainete, nt SSRI-dega, SVTI-dega, tritsükliliste antidepressantide, nt klomipramiini või amitriptüliiniga, MAOI-dega, nt moklobemiid või linesoliid, naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*) või triptaanidega, tramadooli, petidiini ja trüptofaaniga soovitatakse olla eriti tähelepanelik (vt lõik 4.4).

Duloksetiini mõju teistele ravimitele

CYP1A2 abil metaboliseeruvad ravimid: Duloksetiini samaaegne manustamine (60 mg kaks korda ööpäevas) ei mõjutanud oluliselt CYP1A2 substraadi teofüllüüli farmakokineetikat.

CYP2D6 abil metaboliseeruvad ravimid: Duloksetiin on mõõdukas CYP2D6 inhibiitor. Kui duloksetiini manustati kaks korda päevas 60 mg koos CYP2D6 substraadi desipramiini ühekordse annusega, siis desipramiini kontsentratsioonikõvera alune pindala suurenes kolmekordselt. Duloksetiini manustamine (40 mg kaks korda ööpäevas) samaaegselt tolterodiiniga (2 mg kaks korda ööpäevas) suurendab tolterodiini tasakaalukontsentratsiooni AUC-d 71 % võrra, kuid ei mõjuta tema aktiivset 5-hüdroksüül-metaboliidi farmakokineetikat, mistõttu annuse kohandamine ei ole vajalik. Kõrgendatud tähelepanu on eriti vajalik siis, kui YENTREVE-i kasutatakse samaaegselt kitsa terapeutilise indeksiga (nagu flekainiid, propafenoon ja metoprolol) ja peamiselt CYP2D6 abil metaboliseeruvate ravimitega (risperidoon, tritsüklilised antidepressandid [TTA-d] nagu nortriptüliin, amitriptüliin ja imipramiin).

Suukaudsed kontratseptiivid ja muud steroidid: *In vitro* uuringud on näidanud, et duloksetiin ei indutseeri CYP3A katalüütilist aktiivsust. Spetsiifilisi *in vivo* ravimkoostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

Antikoagulandid ja antitrombolüütilised ained: Farmakodünaamilisele koostoimele põhineva võimaliku veritsemise ohu tõttu, tuleb olla ettevaatlik duloksetiini kombineerimisel suukaudsete antikoagulantide või antitrombolüütiliste ainetega. Peale selle on duloksetiini koosmanustamisel varfariiniga ravitud patsientidel teatatud INR tõusudest. Igatahes ei tekitanud duloksetiini ja varfariini koosmanustamine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (ühe osana farmakoloogilisest uuringust), algväärtusega võrreldes INR kliiniliselt olulist muutust, ega ka muutusi R- või S-varfariini farmakokineetikas.

Teiste ravimite mõju duloksetiinile

Antatsiidid ja H₂-antagonistid: YENTREVE koosmanustamine alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiidide või famotidiiniga ei avaldanud olulist mõju duloksetiini 40 mg suukaudse annuse imendumise kiirusele või ulatusele.

CYP1A2 indutseerijad: Populatsiooni farmakokineetiliste uuringute analüüsid on näidanud, et võrreldes mitte-suitsetajatega on suitsetajatel ligi 50 % madalamad duloksetiini plasmakontsentratsioonid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Duloksetiin ei mõjutanud loomkatsetes isasloomade fertiilsust ning toimeid emasloomadele täheldati ainult emasloomadele toksilistes annustes.

Rasedus

Loomuuringutes on ilmnenu reproduktiivne toksilisus annuste kasutamisel, mis on väiksemad maksimaalsest kliinilisest annusest (vt lõik 5.3).

Kaks suurt vaatlusuuringut ei näita suurte kaasasündinud väärarengute riski üldist suurenemist (üks uuring viidi läbi Ameerika Ühendriikides ja see hõlmas 2500 esimese trimestri jooksul duloksetiini saanud naist ning teine uuring viidi läbi Euroopa Liidus ja see hõlmas 1500 esimese trimestri jooksul

duloksetiini saanud naist). Spetsiifiliste väärengute (nt südame väärengute) analüüsi tulemused on ebakindlad.

Euroopa Liidus läbi viidud uuringus oli duloksetiini kasutamine raseduse hilisemas järgus (mis tahes ajal alates 20. rasedusnädalast kuni sünnituseni) seotud enneaegse sünnituse riski suurenemisega (vähem kui 2 korda, vastavalt ligikaudu 6 enneaegse sünnituse lisandumine 100 naiste kohta, kes said raseduse hilisemas järgus ravi duloksetiiniga). Enamik juhtudest ilmnas 35. ja 36. rasedusnädalal. Seda seost ei täheldatud Ameerika Ühendriikides läbi viidud uuringus.

Ameerika Ühendriikides saadud vaatlusandmed on näidanud sünnitusjärgse verejooksu riski suurenemist (vähem kui 2 korda) pärast duloksetiini kasutamist sünnitusele eelnenud kuu jooksul.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilisstaadiumis, võib suurendada vastsündinu püsiva pulmonaarse hüpertensiooni (PPHN) tekkeriski. Kuigi ühtki kliinilist uuringut SNRI ravi seosest PPHN-ile ei ole läbi viidud, ei saa duloksetiini puhul seda riski välistada, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini tagasihaarde inhibeerimine).

Nii nagu teiste serotoniinergiliste ravimitega, võib ka duloksetiin põhjustada vastsündinul ärajätunähte, kui ema on ravimit kasutanud vähe aega enne sünnitust. Duloksetiiniga täheldatud ärajätunähtude hulka võivad kuuluda hüpotoonia, treemor, närvilisus, toitumiskäitumise häired, respiratoorne distress ja krampid. Enamik juhtudest on ilmnunud sündimisel või mõne päeva jooksul pärast sündi.

YENTREVE-i tohib raseduse ajal kasutada ainult sel juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele. Naistele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti, kui nad on rasestunud või kavatsevad rasestuda ravi ajal.

Imetamine

Uuringu põhjal, kus osales 6 lakteerivat patsienti, kes oma lapsi ei imetanud, leiti, et duloksetiin eritub väga väheses koguses rinnapiima. Arvatav päevane imiku annus mg/kg kohta on 0,14 % ema annusest (vt lõik 5.2). Kuna duloksetiini ohutus imikutele ei ole teada, siis ei ole YENTREVE kasutamine imetamise ajal soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. YENTREVE kasutamisega võivad kaasneda sedatsioon ja pearinglus. Patsiente tuleb hoiatada, et kui nad tunnevad sedatsiooni või pearinglust, peavad nad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine ja masinate käsitsemine.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

YENTREVE-ga ravitud patsientide kõige sagedasemad kõrvaltoimed pingutus-kusepidamatuse (PKP) ja teiste alumise urotrakti häirete kliinilistes uuringutes olid iiveldus, suukuivus, väsimus ja kõhukinnisus. PKP patsientidega läbiviidud nelja 12-nädalase, platseeboga kontrollitud kliinilise uuringu, kaasates 958 duloksetiinravi ja 955 platseeboga ravitud patsienti, andmeanalüüs näitas, et teatatud kõrvaltoimed ilmnasid tavaliselt esimese ravinädala jooksul. Enamik sagedamatest kõrvaltoimetest olid siiski kerged või mõõdukad ning kadusid 30 päeva jooksul (näiteks iiveldus).

b. Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed, mida vaadeldi spontaansetest raporteerimistest ja platseebo-kontrolliga kliinilistest uuringutest.

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>					
		Larüngiit			
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					
		Ülitundlikkushäire	Anafülaktiline reaktsioon		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>					
		Hüpotüreoidism			
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>					
	Vähenenud söögiisu	Veetustumine	Hüperglükeemia (peamiselt täheldatud diabeetikutel) Hüponatreemia SIADH ⁶		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>					
	Unetus Ärevus Libiido langus Ängistus Unehäired	Bruksism Orienteerumishäired Apaatia Orgasmi häired Ebatavalised unenäod	Suitsidaalne käitumine ^{5,6} Suitsidaalsed mõtted ^{5,7} Maania ⁶ Hallutsinatsioonid Agressiivsus ja viha ^{4,6}		
<i>Närvisüsteemi häired</i>					
	Peavalu Pearinglus Letargia Unisus Treemor Paresteesia	Närvilisus Tähelepanu häired Düsgeusia Une halb kvaliteet	Serotoniinisündroom ⁶ Krambid ^{1,6} Müokloonus Akatiisia ⁶ Psühhomotoorne rahutus ⁶ Ekstrapüramidaal sümptomid ⁶ Düskineesia Rahutute jalgade sündroom		
<i>Silma kahjustused</i>					
	Hägune nägemine	Müdiaas Nägemiskahjustus Silmade kuivus	Glaukoom		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>					
	Peapööritus	Tinnitus ¹ Kõrvavalu			
<i>Südame häired</i>					
		Südame pekslemine Tahhükardia	Supraventrikulaarne arütmia, peamiselt kodade fibrillatsioon		Stress-kardio-müopaatia

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
					(Takotsubo kardio-müopaatia)
<i>Vaskulaarsed häired</i>					
	Hüpertensioon ^{3,7} Õhetamine	Minestus ² Vererõhu tõus ³	Hüpertensiivne kriis ³ Ortostaatiline hüpotensioon ² Perifeerne külmatunne		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>					
		Haigutamine	Pitsitus kurgus Epistaksis Interstitsiaalne kopsuhaigus ¹⁰ Eosinofiilne pneumoonia ⁶		
<i>Seedetrakti häired</i>					
Iiveldus Suukuivus Kõhukinnisus	Kõhulahtisus Kõhuvalu Oksendamine Düspepsia	Gastrointestinaalne verejooks ⁷ Gastroenteriit Stomatiit Eruktatsioon Gastriit Düsfaagia Kõhupuhitus Halb hingeõhk	Hematokeesia Mikroskoopiline koliit ⁹		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>					
		Hepatiit ³ Maksaensüümide aktiivsuse tõus (ALAT, ASAT, alkaalne fosfataas) Äge maksakahjustus	Maksapuudulikkus ⁶ Kollatõbi ⁶		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>					
	Suurenenud higistamine	Lööve Õine higistamine Urtikaaria Kontaktdermatiit Külm higi Suurenenud kalduvus verevalumite tekkele	Stevensi-Johnsoni sündroom ⁶ Angioneurootiline ödeem ⁶ Valgustundlikkus reaktsioonid	Kutaanne vaskuliit	
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>					
		Lihaskoe valu Lihaspõletik Müofibrillaarse lihaste spasm Lihaste kramp	Lihastõmbused		
<i>Neeru- ja kuseteede häired</i>					
		Pakitsustunne urineerimisel	Kusepeetus ⁶ Polüuuria		

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
		Düsuuria Nüktuuria Sage urineerimine Ebanormaalne uriini lõhn	Uriinijoa nõrkus		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>					
		Günekoloogiline verejooks Menopausaalsed sümptomid	Menstruatsiooni-häired Galaktorröa Hüperprolaktineemia Sünnitusjärgne verejooks ⁶		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>					
Väsimus	Asteenia Külmavärinad	Valu rinnus ⁷ Kukkumised ⁸ Ebanormaalne enesetunne Külmatunne Janu Halb enesetunne Kuumatunne	Kõnnaku häired		
<i>Uuringud</i>					
		Kehakaalu langus Kehakaalu tõus Vere kolesteroolitaseme tõus Vere kreatiinfosfokinaasi tõus	Vere kaaliumisisalduse tõus		

¹ Pärast ravi lõpetamist on teatatud ka krampide ja tinnituse juhtudest.

² Ortostaatilise hüpotensiooni ja minestuse juhtudest on põhiliselt teatatud ravi alguses.

³ Vt lõik 4.4

⁴ Vaenulikkuse ja viha esinemise juhtudest on teatatud kohe ravi alguses või pärast ravi lõpetamist.

⁵ Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest on teatatud duloksetiinravi ajal või kohe peale duloksetiinravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

⁶ Hinnanguline esinemissagedus turuletulekujärgse järelevalve ajal teatatud juhtude järgi; platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes seda kõrvaltoimet ei täheldatud..

⁷ Platseebost statistiliselt oluliselt mitte erinev.

⁸ Kukkumised on sagedasemad eakatel (üle 65-aastastel).

⁹ Eeldatav esinemissagedus on saadud kõigist kliinilistest uuringutest.

¹⁰ Hinnanguline esinemissagedus platseebokontrolliga kliiniliste uuringute põhjal.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Duloksetiinravi lõpetamisel (eriti järsul) esineb tavaliselt ärajätunähtusid. Pearinglus, tundehäired (sealhulgas paresteesia või elektrišoki-laadne tunne, eriti peas), magamishäired (sealhulgas unetus ja ärevad unenäod), väsimus, unisus, erutus või ärevus, iiveldus ja/või oksendamine, treemor, peavalu, lihasvalu, ärrituvus, kõhulahtisus, liighigistamine ja peapööritus on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed.

Üldiselt SSRI-de ja SNRI-de puhul on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad ja ise mööduvad, kuid siiski mõnedel patsientidel võivad need olla rasked ja/või kesta kauem. Seetõttu soovitatakse ravi lõpetamisel järk-järgult duloksetiini annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervallil ei olnud erinevust duloksetiini ja platseebot saanud patsientide võrdluses. QT, PR, QRS või QTcB intervallide osas ei täheldatud mingit kliiniliselt olulist erinevust platseebot ja duloksetiini saanud patsientide vahel.

Duloksetiini kolme kliinilise uuringu 12 nädalat kestnud akuutses faasis ilmnesid duloksetiini ravi saavatel, diabeetilise neuropaatilise valuga patsientidel väikesed kuid statistiliselt olulised tühja kõhu puhused veresuhkru kõrgenemised. HbA1c näitajad olid nii duloksetiini kui ka platseebot saanud patsientidel stabiilsed. Nende uuringute pikendatud faasis, mis kestis kuni 52 nädalat, esinesid tõusud HbA1c näitajates nii duloksetiini kui ka rutiinse raviga gruppides, kuid keskmine tõus oli 0,3% suurem duloksetiiniga ravitud patsientide grupis. Duloksetiiniga ravitud patsientidel esines ka vähest tühja kõhu puhust veresuhkru kõrgenemist ja kolesterooli tõusu, samal ajal kui laboratoorsed testid näitasid vähest langust rutiinset ravi saanud patsientide grupis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teatatud üleannustamise juhtudest, kas üksikuna või kombinatsioonis teiste ravimitega, kus duloksetiini annus oli ligikaudu 5400 mg. Mõned teated on letaalsest juhtudest, peamiselt on tegemist olnud teiste ravimitega segatud üleannustega, kuid ka ainult duloksetiiniga ligikaudu 1000 mg annuse puhul. Üleannustamise tunnused ja sümptomid (kas ainult duloksetiini või kombinatsioonis teiste ravimitega) on unisus, kooma, serotoniinisündroom, krambid, oksendamine ja tahhükardia.

Duloksetiinile ei ole teada spetsiifilist antidooti, kuid kui järgneb serotoniinisündroom, tuleks alustada vastavat ravi (nagu nt küproheptadiini abil ja/või temperatuuri kontrolliga). Tuleb vabastada hingamisteed. Näidustatud on südame ja eluliste näitajate jälgimine koos vajalike sümptomaatiliste ja toetavate meetmetega. Näidustatud on maoloputus, kui seda teha varakult pärast sissevõtmist või sümptomaatilistele patsientidele. Aktiivsöest on kasu imendumise piiramiseks. Duloksetiini jaotusmaht on suur, mistõttu forsseeritud diureesist, hemoperfusioonist ja vahetusperfusioonist ei ole tõenäoliselt abi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised antidepressandid. ATC kood: NO6AX21.

Toimemehhanism

Duloksetiin on kombineeritud serotoniini (5-HT) ja noradrenaliini (NA) tagasihaarde inhibiitor. Nõrgalt inhibeerib ta dopamiini tagasihaaret, ilma olulise afiinsuseta histamiinergiliste, dopamiinergiliste, koliinergiliste ja adrenergiliste retseptorite suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Loomuuringutes põhjustas 5-HT ja NE tagasihaarde inhibeerimine kesknärvisüsteemis hääbemenärvi stimulatsiooni ureetra sfinkteri vöötlihases, mis avaldub lihase elektromüograafilise (EMG) aktiivsuse 8-kordse tõusuna, esinedes ainult urineerimistsükli kogumisfaasis. Arvatakse, et sarnane mehhanism põhjustab naistel ureetra tugevamat kontraktsiooni ja sfinkteri toonuse püsimist uriini kogumise ajal ning seletab, miks duloksetiin on efektiivne PKP-ga naiste kliinilises ravis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pingutus-kusepidamatus: Duloksetiini efektiivsus, manustatuna 40 mg kaks korda ööpäevas PKP raviks, tehti kindlaks neljas topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 1913 naist (22...83-aastast), kes vastasid PKP kliinilistele kriteeriumidele; nendest 958 patsienti randomiseeriti duloksetiini ja 955 platseebo gruppi. Peamiseks efektiivsuse määrajaks oli inkontinentsi episoodi sagedus (IES), mille andmed saadi päevikutest, ja inkontinentsi spetsiifilise elukvaliteedi küsimustiku (I-SEK) tulemused.

Inkontinentsi episoodi sagedus: kõigis neljas uuringus esines duloksetiiniga ravitud patsientidel 50 % või keskmisest suurem IES langus, platseeboga oli see muutus 33 %. Erinevusi täheldati igal mõõtmisel pärast ravi 4 nädalat (duloksetiini 54 % ja platseebo 22 %), 8 nädalat (52 % ja 29 %), 12 nädalat (52 % ja 33 %).

Uuringu tulemused raske PKP korral saavutati 2 nädala jooksul pärast ravi algust.

Ravi tulemused YENTREVE-ga on pärit kuni 3 kuud kestnud platseebokontrolliga uuringutest. YENTREVE efektiivsus võrrelduna platseeboga ei ole tõestatud kerge PKP korral, mis randomiseeritud uuringutes defineeriti kui $IES < 14/\text{nädalas}$. Nendel naistel ei pruugi YENTREVE olla efektiivsem kui muud konservatiivsed meetodid.

Elukvaliteet: inkontinentsi elukvaliteedi küsimustiku (I-SEK) näitajad paranesid märkimisväärselt duloksetiiniga ravitud patsientide grupis, võrreldes platseebo patsientidega (9,2 versus 5,9; $p < .001$). Kasutades globaalset paranemise skaalat (PGI), nimetas märkimisväärselt rohkem naisi pingutus-kusepidamatuse sümptomite paranemist võrreldes platseeboga (64,6 % versus 50,1 %, $p < .001$).

YENTREVE ja eelnev kontinentsuse kirurgiline ravi: piiratud andmed lubavad oletada, et YENTREVE kliiniline tulemus ei vähene patsientidel, kellele on eelnevalt tehtud kontinentsi korrigeeriv kirurgiline vahelesegamine.

YENTREVE ja vaagnapõhja lihaste treening (VPLT): 12-nädalase pimedas, randomiseeritud, kontrollitud uuringu ajal vähendas YENTREVE IES-st rohkem kui platseeboravi või üksnes vaagnapõhja lihaste treening. Kombineeritud ravi (duloksetiin+VPLT) korral esines suurem sidemete kasutamine ja olukorra-spetsiifilise elukvaliteedi paranemine kui ainuüksi YENTREVE või VPLT korral.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama YENTREVE-iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pingutus-kusepidamatuse näidustuse korral. Vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediatrias.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Duloksetiini manustatakse üksik-enantiomeerina. Duloksetiini metaboliseeritakse oksüdatiivse ensüümi poolt (CYP1A2 ja polümorfne CYP2D6), järgneb konjugatsioon. Duloksetiini farmakokineetikas esinevad märkimisväärsed isikutevahelised erinevused (üldjoones 50...60 %), sõltudes soost, east, suitsetamisharjumusest ja CYP2D6 metaboliseerimistasemest.

Imendumine: Duloksetiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi, $C_{\max}$ saabub 6 tundi pärast annustamist. Duloksetiini absoluutne suukaudne biosaadavus jääb vahemikku 32 %...80 % (keskmiselt 50 %; $N=8$ isikut). Toit pikendab maksimaalse kontsentratsiooni sabumise aega 6 tunnilt 10-le ja vähendab marginaalselt imendunud kogust (ligikaudu 11 %). Nendel muutustel ei ole kliinilist tähtsust.

Jaotumine: Duloksetiin seostub ligikaudu 96 % ulatuses inimese plasmavalkudega. Duloksetiin seostub nii albumiini kui ka happelise alfa-1-happe glükoproteiiniga. Valgusiduvus ei ole mõjutatav neeru- ega maksafunktsiooni häire poolt.

Biotransformatsioon: Duloksetiini metaboliseeritakse ulatuslikult ning metaboliidid eritatakse eelkõige uriiniga. Mõlemad, CYP2D6 ja CYP1A2, katalüüsivad kahe peamise metaboliidi, 4-hüdroksüduloksetiinglükoroniidi ja 5-hüdroksü 6-metoksüduloksetiinsulfaadi teket. Toetudes *in vitro* uuringutele, on duloksetiini ringlevad metaboliidid farmakoloogiliselt inaktiivsed. Duloksetiini farmakokineetikat aeglastel metaboliseerijatel arvestades CYP2D6, ei ole eraldi uuritud. Piiratud andmed viitavad duloksetiini kõrgemale plasma tasemele nendel patsientidel.

Eritumine: Duloksetiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist jääb vahemikku 8...17 tundi (keskmiselt 12 tundi). Pärast intravenooset annustamist jääb duloksetiini plasmakliirens vahemikku 22 l/h...46 l/h (keskmiselt 36 l/h). Pärast suukaudset annustamist jääb duloksetiini plasmakliirens vahemikku 33...261 l/h (keskmiselt 101 l/h).

Eripopulatsioonid

Sugu: Meeste ja naiste vahel on tuvastatud farmakokineetilised erinevused (naistel on plasmakliirens ligikaudu 50 % väikesem). Kuna kliirensi määr meestel ja naistel osaliselt kattub, siis soopõhised farmakokineetilised erinevused ei õigusta annuse vähendamist naistel.

Vanus: Nooremate ja eakamate naiste (≥ 65 aastat) vahel on leitud farmakokineetilisi erinevusi (eakamatel on AUC kõrgem 25 % ning poolväärtusaeg 25 % pikem), kuid need erinevused ei ole nii ulatuslikud, et annuseid muuta. Üldine soovitus on eakaid ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerufunktsiooni häire: Võrreldes tervete isikutega, esinesid dialüüsi saavatel neeruhaiguse lõppstaadiumis (NHLS) patsientidel kaks korda kõrgemad duloksetiini C_{max} ja AUC väärtused. Duloksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetikat ei ole uuritud kerge või mõõduka neerupuudulikkuse korral.

Maksafunktsiooni häire: Mõõdukas maksahaigus (Child Pugh klass B) mõjutas duloksetiini farmakokineetikat. Võrreldes tervete isikutega, oli mõõduka maksahaigusega patsientide duloksetiini plasmakliirens 79 % madalam, lõplik poolväärtusaeg 2,3 korda pikem ja AUC 3,7 korda suurem. Duloksetiini ja tema metaboliitide farmakokineetikat ei ole uuritud kerge või raske maksapuudulikkuse korral.

Rinnaga toitvad emad: Duloksetiini olemust uuriti 6 imetaval emal, kes olid vähemalt 12 nädalat tagasi sünnitanud. Duloksetiin on rinnapiimas avastatav ja püsikontsentratsioon rinnapiimas on umbes üks neljandik võrreldes plasmatasemega. Duloksetiini kogus rinnapiimas on ligikaudu 7 $\mu\text{g}/\text{ööpäevas}$ 40 mg kaks korda ööpäevase manustamise puhul. Imetamine ei mõjutanud duloksetiini farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Standardsete uuringute paketi ei olnud duloksetiin genotoksiline ning ei põhjustanud teratogeenseid toimeid rottidel. Rottide kartsinogeensuse uuringutes täheldati mitmetuumalisi rakke, muid histopatoloogilisi muutusi ei esinenud. Tekkemehhanism ja kliiniline tähendus on teadmata. Kaks aastat duloksetiini saanud emastel hiirtel esines sagedamini hepatotsellulaarset adenoomi ja kartsinoomi ainult suuremate annuste korral (144 mg/kg/ööpäevas), kuid see on tõenäoliselt tingitud sekundaarselt maksa mikrosomaalsete ensüümide induktsioonist. Hiirtelt saadud andmete olulisus inimesel on teadmata. Duloksetiini saavatel emasrottidel vähenes toidu tarbimise hulk ning kehakaal, häirus innatsükkel, langes elussündide indeks ja sünnitusjärgne elulemus ning esines sünnitusjärgne kasvupeetus kliiniliselt maksimaalsete annuste juures. Jäneste embrüotoksilistes uuringutes ilmnes kardiovaskulaarsete ja skeleti arenguhäirete suurenenud esinemisagedus allpool kliiniliselt maksimaalset annust. Arenguhäireid ei täheldatud ühes teises uuringus, kus kasutati duloksetiini suuremat annust erinevas duloksetiini soolaühendis. Rottide pre/postnataalses toksilisuse uuringus põhjustas duloksetiin käitumishäireid järglastel kui kasutati süsteemselt kliinilisest maksimumannusest madalamat.

Uuringud noorte rottidega näitasid mööduvat toimet neurokäitumisele, samuti vähenes oluliselt kehakaal ja toidu tarbimine; esines maksa ensüümide induktsiooni ja hepatotsellulaatset vakuolatsiooni annuse juures 45 mg/kg/ööpäevas. Noortel rottidel täheldatud duloksetiini üldine toksilisuse profiil oli sarnane täiskasvanud rottide omaga. Ööpäevased annused 20 mg/kg ei mõjutanud kõrvaltoimete taset.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

hüpromelloos
hüpromelloosi atsetaatsuktsinaat
sahharoos
suhkrusfäärid
talk
titaandioksiid (E171)
trietüültsitraat

Kapsli kate

YENTREVE 20 mg
želatiin
naatriumlaaurüülsulfaat
titaandioksiid (E171)
indigokarmiin (E132)
söödav must tint

Söödav tint:

must sünteetiline raudoksiid (E172)
propüleenglükool
šellak

YENTREVE 40 mg

želatiin
naatriumlaaurüülsulfaat
titaandioksiid (E171)
indigokarmiin (E132)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
söödav must tint

Söödav tint:

must sünteetiline raudoksiid (E172)
propüleenglükool
šellak

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE) ja polüklorotrifluoretüleenist (PCTFE) blisterribad, mis on alumiiniumfooliumist kattega.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg on saadaval 28, 56 ja 98 gastroresistentse kõvakapsliga pakendis.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg on saadaval 28, 56, 98, 140 ja 196 (2x98) gastroresistentse kõvakapsliga pakendis

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/280/001

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

EU/1/04/280/007

EU/1/04/280/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. august 2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. juuni 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Lilly S.A.
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Hispaania

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND 40 MG GASTRORESISTENTSED KÕVAKAPSLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

YENTREVE 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 40 mg duloksetiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 gastroresistentset kõvakapslit
56 gastroresistentset kõvakapslit
98 gastroresistentset kõvakapslit
140 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/280/002 (28 gastroresistentset kõvakapslit)
EU/1/04/280/003 (56 gastroresistentset kõvakapslit)
EU/1/04/280/004 (98 gastroresistentset kõvakapslit)
EU/1/04/280/005 (140 gastroresistentset kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

YENTREVE 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDI SISEKARP 40 MG GASTRORESISTENTSETELE KÕVAKAPSLITELE
(ilma BLUE BOX'ita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

YENTREVE 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 40 mg duloksetiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 gastroresistentset kõvakapslit
Multipakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/280/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

YENTREVE 40 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MULTIPAKENDI VÄLISKARP 40 MG GASTRORESISTENTSETELE KÕVAKAPSLITELE (BLUE BOX`iga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

YENTREVE 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 40 mg duloksetiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 196 (2 karpi, üks karp sisaldab 98 gastroresistentset kõvakapslit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/280/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

YENTREVE 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
(40 mg gastroresistentsed kõvakapslid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YENTREVE 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP 20 MG GASTRORESISTENTSETELE KÕVAKAPSLITELE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

YENTREVE 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 20 mg duloksetiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 gastroresistentset kõvakapslit
28 gastroresistentset kõvakapslit
98 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/280/001 (56 gastroresistentset kõvakapslit)

EU/1/04/280/007 (28 gastroresistentset kõvakapslit)

EU/1/04/280/008 (98 gastroresistentset kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

YENTREVE 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
(20 mg gastroresistentsed kõvakapslid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YENTREVE 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid
duloksetiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

YENTREVE 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid YENTREVE 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid duloksetiin (vesinikkloriidina)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yentreve ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yentreve võtmist
3. Kuidas Yentreve võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yentreve-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yentreve ja milleks seda kasutatakse

Yentreve sisaldab toimeainena duloksetiini. YENTREVE tõstab serotoniini ja noradrenaliini tasemeid närvissüsteemis.

YENTREVE on suukaudne ravim, millega ravitakse naistel esinevat pingutus-kusepidamatust (PKP).

Pingutus-kusepidamatus on meditsiiniline seisund, mille puhul esineb tahtmatu uriinileke füüsilise pingutuse või selliste tegevuste ajal nagu naermine, köhimine, aevastamine, tõstmine või sportimine.

YENTREVE suurendab arvatavasti selle lihase tugevust, mis hoiab uriini tagasi, kui te naerate, aevastate või sooritate füüsilisi tegevusi.

YENTREVE mõju suureneb kui teda kombineerida vaagnapõhja lihaste treeningprogrammiga (VPLT).

2. Mida on vaja teada enne Yentreve võtmist

Ärge võtke YENTREVE-i

- kui olete duloksetiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil esineb maksahaigus
- kui teil on raske neerukahjustus
- kui te kasutate või olete eelnevalt vähem kui 14 päeva tagasi kasutanud teist ravimit, mida teatakse kui monoamiini oksüdaasi inhibiitorit – MAOI (vt “Muud ravimid ja YENTREVE“)
- kui kasutate fluvoksamiini, mida tavaliselt kasutatakse depressiooni raviks, tsiprofloksatsiini või enoksatsiini, mida kasutatakse mõnede põletike raviks

Kui teil on kõrge vererõhk või südamehaigus, rääkige sellest oma arstiga. Teie arst ütleb Teile, kas tohite YENTREVE-i võtta või mitte.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Järgnevalt on toodud põhjused, miks YENTREVE teile ei sobi. Kui mõni nendest käib teie kohta, rääkige enne Yentreve-i võtmist oma arstiga:

- kui te võtate ravimeid depressiooni raviks (vt lõik „Muud ravimid ja YENTREVE“)
- kui te võtate taimset ravimit naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*)
- kui teil on neeruhaigus
- kui teil on varem esinenud krampihooge
- kui teil on varem esinenud maania
- kui teil esineb bipolaarne häire
- kui teil esineb silmahaigusi nagu näiteks teatud tüüpi glaukoom (silmasisese rõhu tõus)
- kui teil on varem esinenud veritsushäireid (soodumus verevalumite tekkeks), eriti kui olete rase (vt „Rasedus ja imetamine“)
- kui on oht, et teie naatriumi tase on madal (nt kui te võtate diureetikume, eriti, kui te olete eakas)
- kui teid ravitakse hetkel mingi muu ravimiga, mis võib tekitada maksakahjustusi.
- kui te kasutate teisi duloksetiini sisaldavaid ravimeid (vt lõik „Muud ravimid ja YENTREVE“)

YENTREVE võib põhjustada rahutust või võimatust istuda või paigal seista. Kui Teiega nii juhtub, peaksite sellest arstile rääkima.

Samuti peate ühendust võtma oma arstiga:

Kui teil tekivad sellised nähud ja sümptomid, nagu rahutus, hallutsinatsioonid, koordinatsioonihäired, kiire südame löögisagedus, kehatemperatuuri tõus, kiired vererõhu muutused, üliaktiivsed refleksid, kõhulahtisus, kooma, iiveldus, oksendamine, sest teil võib olla tekkinud serotoniinisündroom.

Kõige raskemal kujul avaldunud serotoniinisündroom võib sarnaneda maliigse neuroleptilise sündroomiga (MNS). MNS-i nähud ja sümptomid võivad olla kombinatsioon palavikust, kiirest südame löögisagedusest, higistamisest, raskekujulisest lihasjäikusest, segasusest, lihasensüümide aktiivsuse suurenemisest (määratav vereanalüüsis).

Ravimid nagu Yentreve (SSRI/SNRI) võivad põhjustada seksuaalfunktsiooni häirete sümptomeid (vt lõik 4). Mõnikord on need sümptomid püsinud pärast ravi lõpetamist.

Suitsiidimõtted ja depressiooni süvenemine või ärevushäire

Kuigi YENTREVE ei ole näidustatud depressiooni raviks, kasutatakse selle toimeainet (duloksetiini) ka antidepressiivse ravimina. Kui Te olete depressioonis ja/või teil esineb ärevushäireid, võib teil mõnikord esineda enesekahjustamise- ja enesetapumõtteid. See võib olla põhjustatud ravi alustamisest antidepressantidega, kuna nende ravimite toime saabumine võtab aega, tavaliselt 2 nädalat, kuid mõnikord ka kauem.

Tõenäoliselt võite Te mõelda järgmisi mõtteid:

- Teil on hiljuti olnud enesekahjustamise- või enesetapumõtteid
- Te olete noor täiskasvanu. Kliinilistest uuringutest on teada, et antidepressantidega ravitavatel alla 25-aastastel psühhiaatrilise seisundiga täiskasvanutel esineb suurenenud suitsidaalse käitumise oht.

Kui Teil esineb mingil ajahetkel enesekahjustamise- ja enesetapumõtteid, võtke ühendust oma arstiga või minge kohe haiglasse.

Te võite saada ka abi sellest, kui räägite oma depressioonist või ärevushäirest lähedasele sugulasele või sõbrale ning palute tal lugeda käesolevat infolehte. Te võite küsida temalt ka arvamust selle kohta, kas tema arvates on Teie depressioon või ärevushäire halvenenud, või kas see isik tunneb muret Teie käitumises toimunud muutuste üle.

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid

YENTREVE-i ei tohiks kasutada raviks lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel. Samuti peaksite olema teadlik, et kui alla 18 aasta vanune patsient kasutab sellisest klassist ravimeid, siis esineb suurem risk kõrvaltoimete osas, nagu enesetapukatse, suitsidaalsed mõtted ja vaenulikkus (domineerivalt agressioon, opositsionaalne käitumine ja viha). Lisaks ei ole veel esitatud andmeid selle kohta, mis puudutavad laste ja noorukite kasvamist, täisikka jõudmist ning kognitiivset ja käitumuslikku arengut.

Muud ravimid ja Yentreve

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

YENTREVE-i põhilist toimeainet, duloksetiini, kasutatakse teistes ravimpreparaatides mitmete seisundite raviks:

- diabeetiline neuropaatiline valu, depressiooni episoodid, ärevus ja pingutus-kusepidamatus
- Rohkem kui ühe sellise ravimi samaaegset kasutamist tuleks vältida. Küsige oma arstilt, kas Te võtate juba teisi ravimeid, mis sisaldavad duloksetiini.

Teie arst otsustab, kas te tohite YENTREVE-i võtta koos teiste ravimitega. **Enne arstiga konsulteerimist ärge alustage ega lõpetage ühegi ravimi, ka ilma retseptita müüdavate ravimite ning loodustoodete kasutamist.**

Te peate informeerima oma arsti, kui kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimit:

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI-d): te ei tohi YENTREVE-i kasutada, kui Te võtate või olete (viimase 14 päeva jooksul) võtnud mõnda teist antidepressanti, mida nimetatakse monoamiini oksüdaasi inhibiitoriks (MAOI). MAOI-d on näiteks moklobemiid (antidepressant) ja linesoliid (antibiootikum). MAOI kooskasutamine paljude teiste retseptiravimitega, kaasaarvatud YENTREVE, võib põhjustada tõsiseid või isegi eluohtlikke kõrvalnähte. Pärast MAOI ärajätmist ja enne YENTREVE kasutamist peate te ootama vähemalt 14 päeva. Samuti peate pärast YENTREVE ärajätmist ootama 5 päeva, enne kui võite võtta MAOI-d.

Unisust põhjustavad ravimid: Siia kuuluvad Teie arsti poolt välja kirjutatud ravimid, sh bensodiasepiinid, tugevad valuvaigistid, antipsühhootikumid, fenobarbitaal ja sedatiivsed antihistamiinikumid.

Ravimid, mis tõstavad serotoniini taset: Triptaanid, tramadool, trüptofaan, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid-SSRI-d (näiteks paroksetiin ja fluoksetiin), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid SNRI-d (nt venlafaksiin), tritsüklilised antidepressandid (näiteks klomipramiin, amitriptüliin), petidiin, naistepunaürt ja MAOI-d (nt moklobemiid ja linesoliid). Need ravimid suurendavad kõrvaltoimete ohtu; kui teil tekib nende ravimite kooskasutamisel YENTREVE-ga ebatavalisi sümptomeid, pöörduge oma arsti poole.

Suukaudsed antikoagulandid või trombotsüütide kokkukleepumist takistavad ravimid: Ravimid, mis vedeldavad verd või hoiavad ära verehüübimise. Need ravimid võivad suurendada veritsemise ohtu.

YENTREVE koos toidu, joogi ja alkoholiga

YENTREVE-i võib võtta koos toiduga või ilma. Teil tuleb YENTREVE ravi ajal olla ettevaatlik alkoholi tarbimisega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Oelge oma arstile, kui te olete YENTREVE-i ravi ajal rasestunud või soovite rasestuda. Enne YENTREVE-i kasutamist rääkige oma arstiga võimalikust kasust ja riskidest lootele.
- Veenduge, et teie ämmaemand ja/või arst teavad, et kasutate YENTREVE-i. Raseduse ajal võttes võivad sellised ravimid (SSRI-d) suurendada tõsise seisundi tekke võimalust beebil, mida nimetatakse vastsündinu püsivaks pulmonaarseks hüpertensiooniks (PPHN), mistõttu teie beebi hingab kiiresti ja muutub sinakaks. Need sümptomid tekivad tavaliselt esimese 24 tunni jooksul pärast lapse sündi. Kui see peaks juhtuma, peate te otsekohe võtma oma ämmaemanda ja/või arstiga ühendust.

- Kui te võtate YENTREVE-i üsna raseduse lõpus, võivad teie lapsel sündides olla mõned sümptomid. Need algavad tavaliselt sündides või mõne päeva jooksul pärast lapse sündi. Nende sümptomite hulka võib kuuluda lõdvdad lihased, värisemine, närvilisus, võimetus korralikult toitu imeda, hingamisraskused ja tõmblused. Kui teie lapsel on pärast sündimist mõni nendest sümptomitest või kui te olete lapse tervisliku seisundi pärast mures, pöörduge oma ämmaemanda ja/või arsti poole, kes oskavad teile nõu anda.
- Kui te võtate YENTREVE-i raseduse lõpupoole, esineb vahetult pärast sünnitust suurem risk ülemäärase tupeverejooksu tekkeks, eriti kui teil on varem esinenud veritsushäireid. Teie arst või ämmaemand peab teadma, et võtate duloksetiini, et ta saaks teile vajalikku nõu anda.
- Olemasolevad andmed YENTREVE kasutamise kohta esimesel kolmel raseduskuul ei näita väärarengute riski üldist suurenemist lapsel. Kui YENTREVE-i võetakse raseduse teises pooles, võib suurened a enneaegse sünnituse oht (6 enneaegselt sündinud lapse lisandumine iga 100 naise kohta, kes võtavad YENTREVE-i raseduse teises pooles), enamasti 35. kuni 36. rasedusnädalal.
- Õelge oma arstile, kui te toidate last rinnapiimaga. Imetamise ajal ei ole YENTREVE-i kasutamine soovitatav. Te peaksite konsulteerima arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

YENTREVE võib tekitada unisust või uimasust. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid või mehhanisme enne, kui te ei tea, kuidas YENTREVE teile mõjub.

YENTREVE sisaldab sahharoosi

YENTREVE sisaldab **sahharoosi**. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb suhkrtalumatust, võtke enne ravimi kasutamist ühendust arstiga.

YENTREVE sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas YENTREVE-i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

YENTREVE-i manustatakse suu kaudu. Kapsel tuleb koos veega tervelt alla neelata.

YENTREVE-i soovitatav annus on 40 mg kaks korda ööpäevas (hommikul ja pärast lõunat/õhtul). Vastavalt vajadusele võib Teie arst alustada ravi 20 mg kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul enne annuse suurendamist 40 mg kapslile kaks korda ööpäevas.

Selleks, et teil oleks lihtsam meeles pidada YENTREVE võtmist, manustage teda iga päev ühel ja samal ajal.

Ärge katkestage ravi YENTREVE-ga ega muutke oma ravimi annust ilma arsti loata. On oluline teie haiguse sihipärane ravi, et aidata teil paraneda. Kui seda mitte ravida, võite haigusest mitte paraneda ja teie seisund võib muutuda palju tõsisemaks ning raskemini ravitavaks.

Kui te võtate YENTREVE-i rohkem kui ette nähtud

Informeerige koheselt oma arsti või apteekrit, kui olete YENTREVE-i võtnud rohkem kui arsti poolt määratud. Üleannustamise sümptomid on unisus, kooma, serotoniinisündroom (harvaesinev seisund, mis võib põhjustada suurt õnnetunnet, uimasust, kohmakust, rahutust, joobnud oleku tunnet, palavikku, higistamist või lihaskramppe), tõmblused, oksendamine ja kiire pulss.

Kui te unustate YENTREVE-i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui meenub. Siiski, kui on aeg võtta juba järgmine annus, siis jätke unustatud annus vahele ning võtke ainult üks annus nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, et unustatud annust tasa teha. Ärge võtke YENTREVE-i korraga rohkem, kui on ettekirjutatud.

Kui Te lõpetate YENTREVE-i võtmise

ÄRGE LÕPETAGE kapslite võtmist ilma arsti soovituseta isegi siis, kui tunnete ennast paremini. Kui teie arst arvab, et te ei vaja enam YENTREVE-i, siis palub ta teil annust vähendada 2 nädala vältel.

Mõnedel patsientidel, kes on järsku lõpetanud YENTREVE-i võtmise pärast rohkem kui 1-nädalast ravi, on esinenud järgmisi sümptomeid:

- pearinglus, nõelatorgete taoline kihelus või elektrišoki-taoline tunne (eriti peas), magamishäired (ärevad unenäod, õudusunenäod, võimatus magada), väsimus, unisus, rahutu või erutatud olek, ärevustunne, halb enesetunne (iiveldus) või oksendamine, värinad (treemor), peavalud, lihasvalu, ärritunud olek, kõhulahtisus, liigne higistamine ja peapööritus.

Need sümptomid ei ole tavaliselt tõsised ning kaovad mõne päevaga, kuid kui teil esinevad häirivad sümptomid, küsige nõu oma arstilt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid. Need on tavaliselt kerged ning kaovad lühikese aja möödudes.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- halb enesetunne (iiveldus), suukuivus, kõhukinnisus
- väsimus

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- isupuudus
- magamisraskused, ärritatud olek, seksuaalsoovi vähenemine, une halb kvaliteet
- peavalu, pearinglus, pikatoimeline tegutsemine, unisus, värinad või tuimus, sealhulgas naha tuimus või kipitus
- hägune nägemine
- pearinglus või "keerlemisetunne" (vertiigo)
- vererõhu tõus, õhetamine
- kõhulahtisus, kõhuvalu, halb enesetunne (oksendamine), kõrvetised või seedimatus
- suurenenud higistamine
- nõrkus, värisemine

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- kõripõletik, mis põhjustab hääle kähedust
- allergilised reaktsioonid
- kilpnäärme aktiivsuse vähenemine, mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu tõusu
- veetustumine
- hammaste krigistamine või kokkusurumine, orienteerumishäired, motivatsiooni puudumine, orgasmi saamise raskus või võimatus orgasmi kogeda, ebanormaalsete unenägude nägemine
- närvilisus, keskendumisraskused, maitsetundlikkuse häired, une halb kvaliteet
- suurenenud pupillid (must silma keskosa), nägemishäired või silmade kuivus
- tinnitus (heli kuulmine kõrvas, kuigi väljas heli puudub), kõrvavalu
- südame pekslemise tunne rinnus, kiired ja/või ebaregulaarsed südamelöögid
- minestamine
- sagenenud haigutamine

- verioксе või must tõrvataoline väljaheide, gastroenteriit, suupõletik, rõhitsemine, neelamisraskused, kõhugaasid, halb hingeõhk
- põletik maksas, mis võib põhjustada valu alakõhus ja naha või silmade valge osa kollast värvust
- (sügelev) lööve, öine higistamine, kubliline lööve, külm higi, suurenenud kalduvus naha muljumise tekkele
- lihasvalu, lihasjäikus või spasmid, lõualuu kokkutõmme
- raskused urineerimise alustamisel, valu urineerimisel, öine urineerimisvajadus, sage urineerimine, uriini ebaharilik lõhn
- ebataolised tupekaudsed verejooksud, menopausaalsed sümptomid
- valu rinnus, külmatunne, janu, kuumatunne
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus
- Yentreve võib tekitada ka selliseid toimeid, millest te ise teadlik ei ole, nt maksaensüümide aktiivsuse tõus või kaaliumi, kreatiinfosfokinaasi, suhkru või kolesteroolitaseme tõus veres

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st)

- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskuseid või peapööritust, keele või huulte paistetust
- naatriumi madalad tasemed veres (enamasti eakatel inimestel; sümptomiteks võivad olla pearingluse tunne, nõrkus, segaduses olek, unisus või väga väsinud olemise tunne või tunne, et ollakse väga haige, tõsisemad sümptomid on minestamine, tõmblused või kukkumine), antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
- enesetapulik käitumine, enesetapu mõtted, maania (üliaktiivsus, peas ringi kihutavad mõtted ja vähenenud unevajadus), hallutsinatsioonid, agressiivsus ja viha
- “Serotoniinisündroom” (harvaesinev reaktsioon, mis võib põhjustada ülimat õnnetunnet, uimasust, kohmakust, rahutust, joobnud olekut, palavikku, higistamist või lihasjäikust), tõmblused, mittetahtlikud lihaste liigutused, rahutuse tunne või võimatus paigal istuda või seista, liigutuste kontrollimatus, rahutute jalgade sündroom
- suurenenud surve silmas (glaukoom)
- kõha, vilistav hingamine ja õhupuudus, millega võib kaasneda kõrge kehatemperatuur.
- peeringlus (eriti järsul püstitõusmisel), külmatunne sõrmedes ja/või varvastes
- pitsitus kurgus, ninaverejooksud
- helepunase vere esinemine roojas, põletik jämesooles (mis põhjustab kõhulahtisust)
- maksapuudulikkus, naha või silma valgete osade kollane värvus (kollatõbi)
- Stevensi-Johnsoni sündroom (raske haigus, mis kulgeb villidega nahal, suus, silmadel ja suguelunditel), tõsised allergilised reaktsioonid, mis põhjustavad näo ja kõri turset (angioödeem), ülitundlikkus päikesevalguse suhtes
- lihaste tõmblused
- raskendatud urineerimine või urineerimise võimatus, põie tühjendamise sagenenud vajadus või uriinijoa nõrkus
- ebanormaalsed menstruaaltsükliid, sh rohke vereeritusega, valulikud, ebaregulaarsed või tavalisest kauem kestvad menstruaaltsükliid, ebataoliselt kerged või vahelejääänud menstruaaltsükliid, ebataoline piimavoolus rindadest
- ülemäärane tupeverejooks vahetult peale sünnitust (sünnitusjärgne verejooks)
- kukkumised (enamasti eakatel inimestel), ebataoline kõnnak

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10000-st)

- naha veresoonte põletik (kutaanne vaskuliit)

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- „stress-kardiomiopaatia“ nimetatava seisundi nähud ja sümptomid, milleks võivad olla valu rinnus, hingeldus, peeringlus, minestamine, südame rütmihäired.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku**

teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas YENTREVE-i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast pakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Niiskuse eest kaitsmiseks tuleb YENTREVE-i hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida YENTREVE sisaldab

Toimeaine on duloksetiin.

Iga kapsel sisaldab 20 mg või 40 mg duloksetiini (vesinikkloriidina).

Abiained on:

Kapsli sisemus: hüpromelloos, hüpromelloosi atsetaatsuktsinaat, sahharoos, suhkrugraanulid, talk, titaandioksiid (E171), trietüülsitraat (*sahharoosi kohta vt lõik 2 lõpust*).

Kapsli kate: želatiin, naatriumlaaurüülsulfaat, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132), punane raudoksiid ning kollane raudoksiid, söödav must tint.

Söödav tint: must sünteetiline raudoksiid (E172), propüleenglükool, šellak.

Kuidas YENTREVE välja näeb ja pakendi sisu

YENTREVE on gastroresistentne kõvakapsel. Iga YENTREVE kapsel sisaldab duloksetiinvesinikkloriidi kuulikestena, mis kaitsevad maohappe toime eest.

YENTREVE on saadaval 2 tugevusena: 20 mg ja 40 mg.

40 mg kapsel on oranž ja sinine ning sellele on trükitud „40 mg“ ja kood „9545“.

20 mg kapsel on sinine ja sellele on trükitud „20 mg“ ja kood „9544“.

YENTREVE 40 mg on saadaval 28, 56, 98, 140 ja 196 (2 x 98) kapslit sisaldavates pakendites.

YENTREVE 20 mg on saadaval 28, 56 ja 98 kapslit sisaldavates pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Tootja: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Hispaania.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600

България

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

тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika
Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Spaly Bioquímica, S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S
Tlf: +47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet duloksetiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Silmas pidades kirjandusest ja spontaansete teatiste põhjal saadud andmeid **maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS)** ja **stress-kardiomüopaatia (Takotsubo kardiomüopaatia)** kohta, sealhulgas mõningatel juhtudel esinenud lähedast ajalist seost, kõrvaltoime taandumist ravi lõpetamisel ja/või selle taasteket ravi uuesti alustamisel, ning võttes arvesse usutavat toimemehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör, et põhjuslik seos duloksetiini ning MNS-i ja stress-kardiomüopaatia (Takotsubo kardiomüopaatia) vahel on vähemalt põhjendatud võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör jõudis järeldusele, et duloksetiini sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Duloksetiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et duloksetiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.