

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cymbalta 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Cymbalta 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Cymbalta 30 mg

Katrā kapsulā ir 30 mg duloksetīna (Duloxetine), kas ir hidrohlorīda veidā

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

katra kapsula var saturēt līdz 56 mg saharozes.

Cymbalta 60 mg

Katrā kapsulā ir 60 mg duloksetīna (Duloxetine), kas ir hidrohlorīda veidā

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

katra kapsula var saturēt līdz 111 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā cietā kapsula.

Cymbalta 30 mg

Necaurspīdīgs balts korpus, uz kura uzdrukāts '30 mg', un necaurspīdīgs zils vāciņš, uz kura uzdrukāts '9543'.

Cymbalta 60 mg

Necaurspīdīgs zaļš korpus, uz kura uzdrukāts '60 mg', un necaurspīdīgs zils vāciņš, uz kura uzdrukāts '9542'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Depresijas ārstēšana.

Diabētiskās perifēriskās neiropatijas izraisītu sāpju ārstēšana.

Ģeneralizētas trauksmes ārstēšana.

Cymbalta indicēts pieaugušajiem.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Depresija

Sākusmdeva un ieteicamā balstdeva ir 60 mg vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Klīniskos pētījumos no drošuma viedokļa vērtētas par 60 mg lielākas dienas devas, maksimālā lietotā deva bijusi 120 mg dienā. Tomēr nav klīnisku pierādījumu par to, ka pacienti, kuriem ieteicamā sākusmdeva nav iedarbīga, varētu gūt labumu no devas palielināšanas.

Terapeitisko atbildes reakciju parasti novēro pēc 2 – 4 ārstēšanas nedēļām.

Pēc antidepresīvās atbildes reakcijas nostiprināšanās ārstēšanu ieteicams turpināt vairākus mēnešus, lai izvairītos no recidīva. Pacienti ar atbildes reakciju pret duloksetīnu un smagas depresijas recidīviem anamnēzē var apsvērt turpmāku ilgstošu ārstēšanu, lietojot 60 – 120 mg devu dienā.

Ģeneralizēta trauksme

Pacienti ar ģeneralizētu trauksmi ieteicamā sākumdeva ir 30 mg vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju deva jāpalielina līdz 60 mg, kas ir parastā balstdeva vairumam pacientu.

Pacienti, kuriem papildus ir arī patoloģiska depresija, sākumdeva un balstdeva ir 60 mg vienu reizi dienā (skatīt arī ieteikumu par devām augstāk).

Devu līdz 120 mg dienā efektivitāte ir pierādīta un izvērtēta no drošuma viedokļa klīniskajos pētījumos. Tāpēc pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju, lietojot 60 mg, var apsvērt devas palielināšanu līdz 90 mg - 120 mg. Deva jāpalielina, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju un panesību.

Pēc atbildes reakcijas stabilizācijas ārstēšanu ieteicams turpināt vairākus mēnešus, lai izvairītos no recidīva.

Diabētiskās perifēriskās neiropātijas izraisītas sāpes

Sākumdeva un ieteicamā balstdeva ir 60 mg reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Klīniskos pētījumos no drošuma viedokļa ir vērtētas dienas devas, kuras pārsniedz 60 mg, un maksimālā lietotā deva ir bijusi 120 mg dienā, lietojot to vienādi dalītās devās. Dažādiem indivīdiem duloksetīna koncentrācija plazmā ir ļoti atšķirīga (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tādēļ dažiem pacientiem, kuriem 60 mg deva nav iedarbīga, varētu būt jālieto lielāka deva.

Terapeitiskā atbildes reakcija ir jānovērtē pēc 2 ārstēšanas mēnešiem. Pacienti ar nepietiekamu sākotnējo atbildi papildu atbildes reakcija vēlāk par šo laiku ir maz ticama.

Regulāri ir jānovērtē ārstēšanas efektivitāte (vismaz ik pēc trīs mēnešiem) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Ņemot vērā tikai vecumu, gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Tomēr, tāpat kā ar jebkurām zālēm, ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro piesardzība; īpaši tad, ja depresijas vai ģeneralizētas trauksmes gadījumā lieto Cymbalta 120 mg dienā, par ko ir maz informācijas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Cymbalta nedrīkst lietot pacientiem ar aknu slimību, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-80 ml/min) deva nav jāpielāgo. Cymbalta nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min; lasiet 4.3. apakšpunktā).

Pediātriskā populācija

Duloksetīnu nedrīkst lietot depresijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem sakarā ar šaubām par drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

Duloksetīna efektivitāte un drošums, 7 – 17 gadus veciem bērniem ārstējot ģeneralizētu trauksmi, nav noteikts. Jaunākie pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Duloksetīna drošums un efektivitāte, ārstējot diabētiskas perifēras neiropātijas izraisītas sāpes, nav pētīti. Dati nav pieejami.

Ārstēšanas pārtraukšana

Jāizvairās no pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu ar Cymbalta, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz vienas līdz divu nedēļu laikā, lai samazinātu lietošanas pārtraukšanas reakciju risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas rodas neizturami simptomi, var apsvērt iepriekš parakstītās devas lietošanas atsākšanu. Pēc tam ārsts var turpināt samazināt devu, bet pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Cymbalta lietošana vienlaikus ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimība, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Cymbalta nedrīkst lietot kombinācijā ar fluvoksamīnu, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu (t. i. spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem), jo šāda kombinācija izraisa duloksetīna plazmas koncentrācijas paaugstināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ar Cymbalta uzsākšana ir kontrindicēta pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, kas varētu pakļaut pacientus iespējamam hipertensīvās krīzes riskam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mānija un krampji

Cymbalta uzmanīgi lietojams pacientiem ar māniju anamnēzē vai bipolāru traucējumu un/vai krampju diagnozi.

Midriāze

Duloksetīna lietošanas gadījumā novērota midriāze, tāpēc, parakstot Cymbalta pacientiem ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu vai tiem, kuriem ir akūtas šaura leņķa glaukomas risks, jāievēro piesardzība.

Asinsspiediens un sirdsdarbības ātrums

Dažiem pacientiem duloksetīns izraisa asinsspiediena paaugstināšanos un klīniski nozīmīgu hipertensiju. Tas var būt saistīts ar duloksetīna noradrenerģisko iedarbību. Duloksetīna lietošanas laikā ir ziņots par hipertensīvās krīzes gadījumiem (īpaši pacientiem ar hipertensiju anamnēzē). Tāpēc pacientiem ar diagnosticētu hipertensiju un/vai citu sirds slimību ieteicams veikt asinsspiediena kontroli, īpaši terapijas pirmajā mēnesī. Duloksetīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kuru stāvokli var pasliktināt paātrināta sirdsdarbība vai asinsspiediena paaugstināšanās. Jāuzmanās arī tad, ja duloksetīns tiek lietots kombinācijā ar zālēm, kuras var ietekmēt tā metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem duloksetīna lietošanas laikā tiek novērots pastāvīgi paaugstināts asinsspiediens, ir vai nu jāsamazina deva, vai arī pakāpeniski jāpārtrauc duloksetīna lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir nekontrolēta hipertensija, ārstēšanu ar duloksetīnu uzsākt nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kam tiek veikta hemodialīze (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), paaugstinās duloksetīna koncentrācija plazmā. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lasiet 4.3. apakšpunktā. Informāciju par pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru disfunkciju lasiet 4.2. apakšpunktā.

Serotonīna sindroms / malignais neiroleptiskais sindroms

Tāpat kā ar citiem serotonīnerģiskiem līdzekļiem, lietojot duloksetīnu, var rasties serotonīna sindroms jeb malignais neiroleptiskais sindroms (MNS), potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, īpaši vienlaikus lietojot citus serotonīnerģiskus līdzekļus (to vidū SSAI, SNAI, tricikliskos antidepresantus vai triptānus), serotonīna metabolismu ietekmējošus līdzekļus, piemēram, MAO inhibitorus vai antipsihotiskus līdzekļus, vai citus dopamīna antagonistus, kas var ietekmēt serotonīnerģiskās neirālās pārvades sistēmas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktus).

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa pārmaiņas (piemēram, uzbudinājumu, halucinācijas, komu), veģetatīvās nervu sistēmas traucējumus (piemēram, tahikardiju, nestabilu asinsspiedienu, hipertermiju), neiromuskulāras novirzes (piemēram, hiperrefleksiju, koordinācijas traucējumus) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus (piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, caureju). Smagākajā formā serotonīna sindroms var līdzināties MNS, kas izpaužas ar hipertermiju, muskuļu rigiditāti, paaugstinātu kreatinīna līmeni serumā, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti ar iespējami straujām organisma stāvokļa galveno rādītāju svārstībām un psihiskā stāvokļa izmaiņām.

Ja vienlaicīga duloksetīna un citu serotonīnerģisko/neiroleptisko līdzekļu, kuri var ietekmēt serotonīnerģiskās un/vai dopamīnerģiskās neirotransmiteru sistēmas, lietošana ir klīniski pamatota, ieteicama rūpīga pacientu uzraudzība, sevišķi, uzsākot ārstēšanos un palielinot devu.

Divšķautņu asinszāle

Vienlaicīgas Cymbalta un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu lietošanas gadījumā biežāk iespējamas blakusparādības.

Pašnāvība

Depresija un ģeneralizēta trauksme: depresija ir saistīta ar pastiprinātām domām par pašnāvību, ļaunuma nodarīšanu sev vai pašnāvību (pašnāvnieciski gadījumi). Šis risks saglabājas līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai. Tā kā pastāv iespēja, ka ārstēšanas pirmajās nedēļās uzlabošanās nenotiek, pacienti ir pastiprināti jākontrolē līdz brīdim, kad ir novērojama uzlabošanās. Vispārīgā klīniskā pieredze liecina, ka atveseļošanās agrīnajās stadijās var palielināties pašnāvības risks.

Citi psihiskie stāvokļi, kuru ārstēšanai tiek izrakstīts Cymbalta, arī var būt saistīti ar palielinātu pašnāvniecisku gadījumu risku. Turklāt, šie stāvokļi ir iespējami apvienojumā ar patoloģisku depresiju.. Šī iemesla dēļ piesardzība, kura ir jāievēro, ārstējot pacientus ar depresiju,, ir jāievēro arī, ārstējot pacientus ar citiem psihiskiem traucējumiem.

Pacientiem, kuriem ir bijuši pašnāvnieciski gadījumi, kā arī pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir ievērojami pašnāvnieciska izturēšanās, ir lielāks pašnāvniecisku domu un pašnāvības mēģinājumu risks, un šie pacienti terapijas laikā ir rūpīgi jānovēro. Ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu par antidepresantu lietošanu psihisko traucējumu ārstēšanai rezultātu metaanalīze liecina, ka salīdzinājumā ar placebo, ārstējot ar antidepresantiem, pacientiem līdz 25 gadu vecumam ir lielāks pašnāvnieciskas uzvedības risks.

Duloksetīna terapijas laikā un uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir ziņots par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas izturēšanās gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Preparāta lietošanas laikā (īpaši terapijas sākumā vai pēc devas maiņas) jāveic rūpīga pacientu (jo īpaši augsta riska pacientu) uzraudzība. Pacienti un viņu aprūpētāji ir jābrīdina, ka ir pastāvīgi jāseko tam, vai nav novērojamas jebkādas negatīvas klīniskās izmaiņas, pašnāvnieciska uzvedība, domas par pašnāvību vai neparastas izmaiņas uzvedībā, kā arī nekavējoties jāvērsas pie speciālista gadījumos, kad šādi simptomi ir novērojami.

Diabētiskās perifēriskās neiropātijas izraisītas sāpes: tāpat kā citu līdzīgas iedarbības medikamentu (antidepresantu) lietošanas gadījumā, duloksetīna terapijas laikā un uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir ziņots par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas izturēšanās gadījumiem. Informāciju par riska faktoriem attiecībā uz pašnāvību skatīt augstāk. Ārstiem jāaicina pacienti ziņot par jebkādam depresīvām domām vai izjūtām.

Lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam

Cymbalta nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu līdz 18 gadu vecumam ārstēšanai. Klīniskajos pētījumos ar antidepresantiem ārstētiem bērniem un pusaudžiem salīdzinājumā ar placebo grupu biežāk tika konstatēta pašnāvnieciska izturēšanās (pašnāvības mēģinājumi un domas par pašnāvību) un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāra izturēšanās un dusmas). Ja klīniskas nepieciešamības dēļ tomēr tiek pieņemts lēmums par šādu terapiju, pacients rūpīgi jānovēro attiecībā uz pašnāvības simptomiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Turklāt ilgtermiņā apkopotas drošuma informācijas saistībā ar bērnu un pusaudžu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību nav (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Asiņošana

Selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI) un serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitoru (SNAI), tostarp duloksetīna, lietošanas gadījumā saņemti ziņojumi par patoloģisku asiņošanu, piemēram, par ekhimozēm, purpuru un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu. Duloksetīns var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kas lieto antikoagulantus un/vai zāles, kas, kā zināms, ietekmē trombocītu funkciju (piemēram, NPL vai acetilsalicilskābe (ASS)), kā arī pacientiem ar zināmu noslieci uz asiņošanu ieteicams ievērot piesardzību.

Hiponatriēmija

Cymbalta lietošanas laikā ir aprakstīta hiponatriēmija, tostarp arī gadījumi, kad nātrijs jonu koncentrācija serumā bijusi zemāka par 110 mmol/l. Hiponatriēmiju var izraisīt nepietiekamas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms jeb *SIADH*. Lielākā daļa hiponatriēmijas gadījumu aprakstīta gados vecākiem pacientiem, īpaši apvienojumā ar nesen bijušu vai esošu stāvokli, kas rada šķidruma līdzsvara traucējumu tendenci. Piesardzība jāievēro pacientiem ar palielinātu hiponatriēmijas risku, piemēram, gados vecākiem cilvēkiem, cirozes slimniekiem, dehidratētiem pacientiem vai ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem.

Ārstēšanas pārtraukšana

Pārtraucot ārstēšanu, pārtraukšanas simptomi rodas bieži, īpaši tad, ja terapija tiek pārtraukta pēkšņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos, pēkšņi pārtraucot ārstēšanu, blakusparādības radās aptuveni 45% ar Cymbalta ārstēto pacientu un 23% pacientu, kas lietoja placebo.

Pārtraukšanas simptomu risks pēc SSAI un SNAI lietošanas pārtraukšanas var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp no terapijas ilguma, lietotās devas un devas samazināšanas ātruma. Visbiežāk novērotās blakusparādības ir minētas 4.8 apakšpunktā. Kopumā šie simptomi ir viegli vai vidēji smagi, tomēr dažiem pacientiem tie var būt smagi. Simptomi parasti rodas dažu pirmo dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, bet ļoti retos gadījumos par šādiem simptomiem ziņots pacientiem, kas nejauši izlaiduši devu. Kopumā šie simptomi ir pašierobežojoši un parasti izzūd 2 nedēļu laikā, lai gan dažiem cilvēkiem tie var saglabāties ilgāk (2 – 3 mēnešus vai ilgāk). Tādēļ, pārtraucot terapiju, duloksetīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski, vismaz 2 nedēļu laikā, ņemot vērā pacienta vajadzības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Ir maz informācijas par Cymbalta 120 mg lietošanu gados vecākiem pacientiem ar depresiju un ģeneralizētu trauksmi. Tāpēc, lietojot maksimālo devu gados vecāku pacientu ārstēšanai, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Akatīzija/psihomotors nemiers

Duloksetīna lietošana ir saistīta ar akatīzijas, kam raksturīgs subjektīvi nepatīkams vai traucējošs nemiers un nepieciešamība kustēties, ko pavadā nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, rašanos. Šie simptomi visbiežāk rodas dažu pirmo terapijas nedēļu laikā. Pacientiem, kam rodas šie simptomi, devas palielināšana var radīt nelabvēlīgu ietekmi.

Duloksetīnu saturoši medikamenti

Dažādām indikācijām (diabētiskās neiropātijas izraisītu sāpju, depresijas, ģeneralizētas trauksmes un stresa urīna nesaturēšanas ārstēšanai) duloksetīns tiek lietots ar atšķirīgiem nosaukumiem. Vienlaicīgi nav ieteicams lietot vairāk nekā vienu duloksetīnu saturošu medikamentu.

Hepatīts/palielināts aknu enzīmu līmenis

Lietojot duloksetīnu, ziņots par aknu bojājuma gadījumiem, tostarp izteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (> 10 reizes virs augšējās normas robežas), hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu šie traucējumi radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma raksturs bija galvenokārt hepatocelulārs. Duloksetīns uzmanīgi jālieto pacientiem, kas tiek ārstēti ar citām aknu bojājumu izraisošām zālēm.

Seksuāla disfunkcija

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSRI)/ serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNRI) var izraisīt seksuālās disfunkcijas simptomus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par ilgstošu seksuālo disfunkciju, kuras simptomi ir saglabājušies pat pēc SSRI/SNRI lietošanas pārtraukšanas.

Saharoze

Cymbalta zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur saharozi. Pacienti ar reti sastopamiem pārmantotiem fruktozes panesamības traucējumiem, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharozes-izomaltāzes nepietiekamību nedrīkst lietot šīs zāles.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitori: serotonīna sindroma riska dēļ duloksetīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem, kā arī vismaz 14 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar MAO inhibitoriem. Ņemot vērā duloksetīna pusperiodu, jānogaida vismaz 5 dienas pēc Cymbalta lietošanas pārtraukšanas, līdz var sākt lietot MAO inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga Cymbalta lietošana ar selektīviem atgriezeniskiem MAO inhibitoriem, piemēram, moklobemīdu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Antibiotika linezolidā ir atgriezenisks, neselektīvs MAO inhibitors un to nedrīkst lietot pacienti, kas tiek ārstēti ar Cymbalta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP 1A2 inhibitori: CYP1A2 ir iesaistīts duloksetīna metabolismā, tāpēc vienlaicīga duloksetīna lietošana ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem izraisīs duloksetīna koncentrācijas paaugstināšanos. Fluvoksamīns (100 mg reizi dienā), spēcīgs CYP1A2 inhibitors, samazināja šķietamo duloksetīna plazmas klīrensu par aptuveni 77% un palielināja AUC_{0-t} 6 reizes. Tāpēc Cymbalta nedrīkst lietot kombinācijā ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, tādiem kā fluvoksamīns (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CNS ietekmējošas zāles: duloksetīna lietošanas risks kombinācijā ar citām CNS ietekmējošām zālēm nav sistemātiski pētīts, izņemot šajā apakšpunktā aprakstītos gadījumus. Tātad ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Cymbalta kombinācijā ar citiem centrālas darbības zāļu līdzekļiem vai vielām, tostarp alkoholu un sedatīviem zāļu līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, morfinmimētiskiem līdzekļiem, antipsihotiskiem līdzekļiem, fenobarbitālu, sedatīviem prethistamīna līdzekļiem).

Serotonīnērgiski līdzekļi: retos gadījumos pacientiem, kas lieto SSAI/SNAI vienlaikus ar

serotonīnērgiskām zālēm, novērots serotonīna sindroms. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Cymbalta vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, tādām kā SSAI, SNAI, tricikliskajiem antidepresantiem, piemēram, klomipramīnu vai amitriptilīnu, MAO inhibitoriem, piemēram, moklobemīdu vai linezolidu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai triptāniem, tramadolu, petidīnu un triptofānu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Duloksetīna ietekme uz citām zālēm

CYP1A2 metabolizētas zāles: teofilīna, CYP1A2 substrāta, farmakokinētiku vienlaicīga lietošana ar duloksetīnu (60 mg divreiz dienā) nozīmīgi neietekmēja.

CYP2D6 metabolizētas zāles: duloksetīns ir vidēji stiprs CYP2D6 inhibitors. Lietojot duloksetīna devu 60 mg divas reizes dienā kopā ar vienu dezipramīna (CYP2D6 substrāts) devu, dezipramīna AUC palielinājās trīs reizes. Vienlaicīga duloksetīna (40 mg divreiz dienā) lietošana palielina tolterodīna (2 mg divreiz dienā) līdzsvara stāvokļa AUC par 71%, bet neietekmē tā 5-hidroksimetabolīta farmakokinētiku, un deva nav jāpielāgo. Jāievēro piesardzība, kad Cymbalta tiek lietots vienlaikus ar zāļu līdzekļiem, ko metabolizē galvenokārt CYP2D6 (risperidons, tricikliskie antidepresanti, kā piemēram nortriptilīns, amitriptilīns un imipramīns, īpaši tad, ja tiem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, flekainīds, propafenons un metoprolols)).

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un citi steroīdie līdzekļi: *in vitro* pētījumu rezultāti liecina, ka duloksetīns neierosina CYP3A katalītisko aktivitāti. Specifiski *in vivo* zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Antikoagulanti un antiagreganti: jāuzmanās, lietojot duloksetīnu kombinācijā ar perorāli lietojamiem antikoagulantiem vai antiagregantiem, jo ir palielināta asiņošanas iespējamība farmakodinamiskas mijiedarbības dēļ. Turklāt, lietojot duloksetīnu ar varfarīnu ārstētiem pacientiem, ir ziņots par palielinātu starptautisko standartizēto koeficientu (*INR*). Tomēr vienlaikus duloksetīna un varfarīna lietošana stabilas zāļu koncentrācijas gadījumā veselīgiem brīvprātīgajiem klīniskās farmakoloģijas pētījuma ietvaros neizraisīja klīniski nozīmīgas *INR* pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vai R- vai S-varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas.

Citu zāļu ietekme uz duloksetīnu

Antacīdie līdzekļi un H2 antagonistu: duloksetīna lietošana vienlaikus ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem vai ar famotidīnu nozīmīgi neietekmēja ne duloksetīna uzsūkšanās ātrumu, ne apjomu pēc 40 mg perorālas devas lietošanas.

CYP1A2 induktori: populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka smēķētājiem ir par gandrīz 50% zemāka duloksetīna koncentrācija plazmā nekā nesmēķētājiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem duloksetīns nav ietekmējis tēviņu fertilitāti, un ietekme uz mātīšu fertilitāti ir novērota tikai devās, kas toksiskas mātītei.

Grūtniecība

Pētījumi dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti, ja duloksetīna sistēmiskais līmenis (AUC) ir mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Divi lieli novērošanas pētījumi nelielā mērā palielinātu būtisku iedzimtu patoloģiju risku (viens pētījums veikts ASV, un tajā iekļauti dati par 2500 gadījumiem, kad duloksetīns lietots pirmā grūtniecības trimestra laikā; otrs pētījums veikts ES, un tajā iekļauti dati par 1500 gadījumiem, kad duloksetīns lietots pirmā grūtniecības trimestra laikā). Analīze par noteiktām patoloģijām, piemēram, sirds patoloģijām, uzrāda neviennozīmīgus rezultātus.

ES veiktajā pētījumā duloksetīna iedarbība uz māti vēlīnā grūtniecības laikā (jebkurā brīdī no grūtniecības 20. nedēļas līdz dzemdībām) bija saistīta ar palielinātu priekšlaicīgu dzemdību risku

(mazāk nekā 2 reizes, kas atbilst aptuveni sešiem papildu priekšlaicīgu dzemdību gadījumiem uz 100 sievietēm, kuras vēlīnā grūtniecības laikā lietojušas duloksetīnu). Lielākā daļa šādu gadījumu bija laikā starp grūtniecības 35. un 36. nedēļu. ASV veiktajā pētījumā šādu saistību nenovēroja.

ASV veikto novērojumu dati ļāva iegūt pierādījumus par palielinātu (mazāk kā 2 reizes) pēcdzemdību asiņošanas risku, ja duloksetīns ir lietots viena mēneša laikā pirms dzemdībām.

Epidemioloģiski dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši vēlīnā periodā, var palielināt persistējošas pulmonālas hipertensijas (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*; PPHN) risku jaundzimušajiem. Lai gan pētījumos nav pētīta PPHN saistība ar ārstēšanu ar SNAI, šo iespējamo duloksetīna radīto risku nevar izslēgt, ņemot vērā radniecīgo darbības mehānismu (serotonīna atpakaļsaistes inhibīcija).

Tāpat kā citu serotonīnerģisko zāļu lietošanas gadījumā, ja māte neilgi pirms dzemdībām lietojusi duloksetīnu, jaundzimušajam iespējami zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīti simptomi. Ar duloksetīnu novērotie lietošanas pārtraukšanas simptomi var būt hipotonija, trīce, nervozitāte, ēdināšanas grūtības, respiratorais distress un krampji. Vairums gadījumu radušies vai nu tūlīt pēc dzimšanas, vai dažas dienas pēc dzimšanas.

Cymbalta grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Sieviete jāiesaka informēt ārstu, ja terapijas laikā viņai iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību.

Barošana ar krūti

Duloksetīns ļoti vāji izdalās mātes pienā cilvēkam (balstoties uz pētījumu ar 6 pacientēm laktācijas periodā, kuras nebaroja bērnu ar krūti). Aprēķinātā dienas deva zīdaiņiem mg/kg veidā ir aptuveni 0,14% no mātes devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Duloksetīna drošums zīdaiņiem nav zināms, tādēļ Cymbalta lietošana zīdīšanas periodā nav ieteicama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Cymbalta var izraisīt sedāciju un reiboni. Pacienti jābrīdina, ka gadījumā, ja viņiem rodas sedācija vai reibonis, viņiem jāizvairās no potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas (piem., automašīnas vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk ar Cymbalta ārstētajiem pacientiem novērotās blakusparādības bija slikta dūša, galvassāpes, sausa mute, miegainība un reibonis. Tomēr vairums bieži novēroto blakusparādību bija viegli vai vidēji smagi izteiktas, tās parasti sākās ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu ārstēšanas gaitā mazinājās.

b. Nevēlamo blakusparādību apkopojuma tabula

1. tabulā norādītas nevēlamas blakusparādības, kas novērotas atbilstoši spontāniem ziņojumiem un ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

1. tabula: Blakusparādības

Biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma kategorijā blakusparādības uzskaitītas to nopietnības pakāpes samazinājuma secībā.

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<i>Infekcijas un infestācijas</i>					
		Laringīts			
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>					
			Anafilaktiska reakcija Paaugstinātas jutības reakcijas		
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>					
			Hipotireoze		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>					
	Samazināta ēstgriba	Hiperglikēmija (īpaši ziņots diabēta pacientiem)	Dehidratācija Hiponatriēmija SIADH ⁶		
<i>Psihiskie traucējumi</i>					
	Bezmiegs Uzbudinājums Samazināta dzimumtieksme Trauksme Patoloģisks orgasms Patoloģiski sapņi	Domas par pašnāvību ^{5, 7} Miega traucējumi Bruksisms Dezorientācija Apātija	Pašnāvnieciska uzvedība ^{5, 7} Mānija Halucinācijas Agresija un dusmas ⁴		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>					
Galvassāpes Miegainība	Reibonis Letarģija Trīce Parestēzijas	Miokloniski krampji Akatīzija ⁷ Nervozitāte Uzmanības traucējumi Garšas sajūtas traucējumi Diskinēzija Nemierīgo kāju sindroms Slikta miega kvalitāte	Serotonīna sindroms ⁶ Krampji ¹ Psihomotors nemiers ⁶ Ekstrapiramidāli simptomi ⁶		
<i>Acu bojājumi</i>					
	Redzes miglošanās	Midriāze Redzes traucējumi	Glaukoma		
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>					
	Troksnis ausīs ¹	Vertigo Sāpes ausīs			
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>					
	Sirdsklauves	Tahikardija Supraventikulāra aritmija, galvenokārt priekškambaru mirdzēšana			Stresa kardio-miopātija (Takotsubo kardio-miopātija)

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>					
	Asinsspiediena paaugstināšanās ³ Pietvīkums	Samaņas zudums ² Hipertensija ^{3,7} Ortostatiska hipotensija ² Perifēra salšanas sajūta	Hipertensīvā krīze ^{3,6}		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>					
	Žāvēšanās	Rīkles aizžņaugšanas sajūta Deguna asiņošana	Intersticiāla plaušu slimība ¹⁰ Eozinofilā pneimonija ⁶		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>					
Slikta dūša Sausa mute	Aizcietējums Caureja Sāpes vēderā Vemšana Dispepsija Meteorisms	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ Gastroenterīts Atraugas Gastrīts Disfāģija	Stomatīts Svaigu asiņu piejaukums izkārnījumiem Slikta elpa Mikroskopiskais kolīts ⁹		
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>					
		Hepatīts ³ Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze) Akūts aknu bojājums	Aknu mazspēja ⁶ Dzelte ⁶		
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>					
	Pastiprināta svīšana Izsitumi	Svīšana naktī Nātrene Kontaktdermatīts Auksti sviedri Fotosensitivitātes reakcijas Pastiprināta tendence uz zilumu veidošanos	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁶ Angioneirotiska tūska ⁶	Ādas vaskulīts	
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>					
	Skeleta-muskuļu sāpes Muskuļu spazmas	Muskuļu saspringums Muskuļu raustīšanās	Trizms		

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>					
	Dizūrija Pollakiūrija	Urīna aizture Apgrūtināta urīnēšana Niktūrija Poliūrija Pavājināta urīna plūsma	Izmainīts urīna aromāts		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>					
	Erektila disfunkcija Ejakulācijas traucējumi Aizkavēta ejakulācija	Ginekoloģiska asiņošana Menstruālā cikla traucējumi Seksuāla disfunkcija Sāpes sēkliniekos	Menopauzes simptomi Galaktoreja Hiperprolaktinēmija Pēcdzemdību asiņošana		
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>					
	Kritieni ⁸ Nespēks	Sāpes krūtīs ⁷ Slikta pašsajūta Aukstuma sajūta Slāpes Drebuļi Savārgums Karstuma sajūta Grūtības staigāt			
<i>Izmeklējumi</i>					
	Samazināta ķermeņa masa	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kālija līmenis asinīs	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs		

¹ Par krampjiem un trokšņiem ausīs ziņots arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

² Ziņots par ortostatiskas hipotensijas un sinkopes gadījumiem, īpaši ārstēšanas sākumā.

³ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁴ Par agresijas un dusmu gadījumiem īpaši ziņots ārstēšanas sākumā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

⁵ Par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem ziņots duloksetīna terapijas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁶ Aprēķinātais biežums pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņotajām blakusparādībām. Nav novērota ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

⁷ No placebo statistiski nozīmīgi neatšķiras.

⁸ Kritieni biežāk novēroti gados vecākiem pacientiem (vecums ≥ 65 gadi).

⁹ Biežums ir pamatots ar visiem klīniskā pētījuma datiem.

¹⁰ Aprēķinātais biežums pamatojoties uz placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Duloksetīna lietošanas pārtraukšana (īpaši pēkšņa) bieži izraisa pārtraukšanas simptomus. Visbiežāk novērotās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (tostarp parestēzijas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas, īpaši galvā), miega traucējumi (tostarp bezmiegs un intensīvi sapņi), nogurums, miegainība, uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, galvassāpes,

muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, hiperhidroze un reibonis.

Kopumā, pārtraucot lietot SSAI un SNAI, šīs reakcijas ir vieglas vai vidēji smagas un pašierobežojošas, tomēr dažiem pacientiem tās var būt smagas un/vai ilgstošas. Tādēļ, ja ārstēšana ar duloksetīnu nav vairāk nepieciešama, ieteicams terapiju pārtraukt, pakāpeniski samazinot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Trīs klīnisko pētījumu par duloksetīna lietošanu pacientiem ar diabētiskās neiropatijas izraisītām sāpēm 12 nedēļu akūtā fāzē duloksetīna grupas pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērota neliela, taču statistiski nozīmīga glikozes daudzuma palielināšanās asinīs. HbA1c bija stabils gan ar duloksetīnu, gan ar placebo ārstētiem pacientiem. Šo pētījumu pagarinājuma fāzē, kas ilga līdz 52 nedēļām, konstatēja HbA1c pieaugumu gan duloksetīna, gan standarta terapijas grupās, bet duloksetīna lietotāju grupā vidējais pieaugums bija par 0,3% lielāks. Konstatēja arī nelielu glikozes līmeņa pieaugumu tukšā dūšā un kopējā holesterīna pieaugumu ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem, bet standarta terapijas grupā laboratoriskās analīzes liecināja par nelielu šo raksturlielumu samazinājumu.

Pēc sirdsdarbības ātruma koriģētais QT intervāls ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem neatšķīrās no tā, kas novērots ar placebo ārstētiem pacientiem. Ar duloksetīnu un placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības QT, PR, QRS un QTcB rādītājos.

d. Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos ar duloksetīnu tika ārstēti 509 bērni 7 - 17 gadu vecumā, kuriem bija klīniska depresija, un 241 bērns, kam 7 - 17 gadu vecumā bija ģeneralizēta trauksme. Parasti bērniem un pusaudžiem duloksetīna izraisītās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem.

467 bērniem, kuri klīniskajos pētījumos sākotnēji tika randomizēti duloksetīna lietošanai, pēc 10 nedēļām ķermeņa masa bija samazinājusies vidēji par 0,1 kg salīdzinājumā ar palielināšanos par vidēji 0,9 kg pacientiem (n = 353), kuri bija saņēmuši placebo. Pēc tam četrus līdz sešus mēnešus ilgajā pētījuma pagarinājumā pacientu vidējā tendence bija atgūt sākotnējās ķermeņa masas paredzamās procentīles, pamatojoties uz datiem par populācijas vecumu un dzimuma piederību.

Līdz deviņus mēnešus ilgos pētījumos ar duloksetīnu ārstētajiem bērniem ir novērota auguma garuma procentīles samazināšanās vidēji par 1% (samazināšanās par 2% 7 - 11 gadus veciem bērniem un palielināšanās par 0,3% 12 - 17 gadus veciem pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, lietojot duloksetīnu vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm, duloksetīna devai sasniedzot 5400 mg. Ir ziņots par dažiem letāliem gadījumiem, galvenokārt jauktas pārdozēšanas gadījumā, bet arī tikai ar duloksetīna devu aptuveni 1000 mg. Pārdozēšanas pazīmes un simptomi (duloksetīns viens pats vai kombinācijā ar citām zālēm) ir miegainība, koma, serotonīna sindroms, krampji, vemšana un tahikardija.

Duloksetīnam nav zināms specifisks antidots, bet, ja rodas serotonīna sindroms, var apsvērt specifisku terapiju (piemēram, ar ciproheptadīnu un/vai temperatūras kontroli). Jānodrošina elpceļu caurlaidība. Ieteicams kontrolēt sirdsdarbību un dzīvībai svarīgās pazīmes un veikt atbilstošu simptomātisku un uzturošu ārstēšanu. Var būt indicēta kuņģa skalošana, ja tā tiek veikta neilgi pēc iekšķīgās lietošanas vai simptomātiskiem pacientiem. Aktivētā ogle var noderīgi mazināt uzsūkšanos. Duloksetīnam ir liels izkliedes tilpums, tāpēc forsētā diurēze, hemoperfūzija un apmaiņas perfūzija nebūs noderīgas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi antidepresanti. ATK kods: N06AX21.

Darbības mehānisms

Duloksetīns ir kombinēts serotonīna (5-HT) un noradrenālīna (NA) atpakaļsaistes inhibitors. Tas vāji kavē dopamīna atpakaļsaisti bez nozīmīgas afinitātes pret histamīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem, holīnerģiskiem un adrenerģiskiem receptoriem. Duloksetīns atkarībā no devas paaugstina serotonīna un noradrenālīna līmeni ārpus šūnas dažādos dzīvnieku galvas smadzeņu apvidos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Preklīniskajos pētījumos duloksetīns normalizēja sāpju sliekšņa līmeņus vairākos neiropatijas un iekaisuma izraisītu sāpju modeļos, kā arī mazināja sāpes pastāvīgu sāpju modelī. Uzska, ka duloksetīna pretsāpju darbība ir saistīta ar descendējošo sāpes inhibējošo ceļu potenciālu centrālajā nervu sistēmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Depresija: Cymbalta tika pētīts klīniskā programmā, kurā piedalījās 3158 pacienti (1285 iedarbības pacientgadi), kuri atbilda DSM-IV smagas depresijas kritērijiem. Cymbalta efektivitāte ieteicamajā devā – 60 mg reizi dienā – tika pierādīta trijos no trīs randomizētajiem, dubultmaskētajiem, placebo kontrolētajiem, fiksētas devas akūtajiem pētījumiem ambulatoriskiem pacientiem ar depresiju. Kopumā Cymbalta efektivitāte pierādīta, lietojot no 60 līdz 120 mg dienas devu piecos no septiņiem randomizētajiem, dubultmaskētajiem, placebo kontrolētajiem, fiksētas devas akūtajiem pētījumiem pieaugušiem ambulatoriskiem pacientiem ar depresiju.

Cymbalta konstatēts statistisks pārkums pār placebo, nosakot uzlabošanos pēc 17 punktu Hamiltona Depresijas Vērtēšanas skalas (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) kopējā punktu skaita (tostarp gan pēc emocionālajiem, gan somatiskajiem depresijas simptomiem). Cymbalta lietošanas gadījumā, salīdzinot ar placebo, bija arī statistiski nozīmīgi labāki atbildes reakcijas un remisijas raksturlielumi. Tikai nelielai pivotālos klīniskos pētījumos iekļauto pacientu daļai bija smaga depresija (sākotnēji HAM-D > 25).

Recidīvu profilakses pētījumā pacientus, kam bija atbildes reakcija pret 12 nedēļu akūtu ārstēšanu ar nekodētu Cymbalta 60 mg reizi dienā, tika nejaušināti iedalīti turpmākos 6 mēnešus saņemt vai nu Cymbalta 60 mg reizi dienā, vai placebo. Lietojot Cymbalta pa 60 mg reizi dienā, novēroja statistiski nozīmīgu pārkumu, salīdzinot ar placebo ($p=0,004$) primāro iznākumu, depresijas recidīvu novēršanas ziņā, kas tika izteikta ar laiku līdz recidīvam. Recidīvu biežums 6 mēnešu dubultmaskētajā novērošanas periodā bija attiecīgi 17% un 29% duloksetīna un placebo lietotāju grupās.

52 nedēļu ilgas placebo kontrolētas dubultmaskētas terapijas laikā ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem ar recidivējošu depresiju bija ievērojami ilgāks bezsimptomu periods ($p<0,001$), salīdzinot ar pacientiem, kas tika nejaušināti iedalīti placebo grupā. Visiem pacientiem iepriekš bija atbildes reakcija pret duloksetīnu nemaskētas duloksetīna terapijas laikā (28 - 34 nedēļas), lietojot devu 60-120 mg dienā. 52 nedēļu ilgas placebo kontrolētas dubultmaskētas terapijas fāzes laikā 14,4% ar duloksetīnu ārstēto pacientu un 33,1% ar placebo ārstēto pacientu radās depresijas simptomu recidīvs ($p<0,001$).

Cymbalta iedarbība uz gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) ar depresiju, lietojot 60 mg vienu reizi dienā, tika īpaši pētīta pētījumā, kurā ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem (salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo) tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība HAMD17 rādītāja samazinājumā. Cymbalta 60 mg vienu reizi dienā panesamība gados vecākiem pacientiem bija pielīdzināma panesamībai, kura tika novērota gados jaunākiem pieaugušajiem. Tomēr informācija par gados vecāku pacientu ārstēšanu ar maksimālo devu (120 mg dienā) ir ierobežota, un tāpēc, ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Ģeneralizēta trauksme: Cymbalta bija statistiski nozīmīgi pārkāps par placebo piecos no pieciem pētījumiem, no kuriem četri bija randomizēti, dubultakli, ar placebo kontrolēti akūti pētījumi, bet viens – recidīvu profilakses pētījums ar pieaugušajiem ar ģeneralizētu trauksmi.

Cymbalta bija statistiski nozīmīgi pārkāps par placebo, mērot pēc labāka kopējā rādītāja pēc Hamiltona Trauksmes skalas (Hamilton Anxiety Scale) (HAM-A)) un pēc vispārējā funkcionālā uzlabojuma rādītāja pēc Šihena Rīcībnespējas vērtēšanas skalas (Sheehan Disability Scale (SDS)). Salīdzinot ar placebo, atbildes reakcijas un remisijas rādītāji arī bija augstāki, lietojot Cymbalta. Cymbalta lietotājiem tika konstatēti ar venlafaksīnu salīdzināmi efektivitātes rādītāji, vērtējot kopējo rādītāju uzlabojumu pēc HAM-A skalas.

Recidīvu profilakses pētījumā pacienti ar atbildes reakciju uz 6 mēnešus ilgu akūtā stāvokļa atklātu ārstēšanu ar Cymbalta tika nejaušināti iedalīti Cymbalta vai placebo lietotājos uz vēl papildu 6 mēnešiem. Pacientiem, kuri lietoja Cymbalta 60 mg - 120 mg vienu reizi dienā recidīvu profilaksei, konstatēja statistiski nozīmīgu pārkāpumu, salīdzinot ar placebo ($p < 0.001$), mērot pēc laika līdz recidīvam. Recidīvu biežums 6 mēnešus ilgā dubultaklā kontroles periodā bija 14% Cymbalta lietotājiem un 42% placebo lietotājiem.

Tika veikts pētījums par vienu reizi dienā lietotu Cymbalta 30 – 120 mg (izvēloties pēc vajadzības) devu efektivitāti gados vecākiem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma) ar ģeneralizētu trauksmi, un šī pētījuma laikā tika novērots, ka, salīdzinot ar placebo saņēmētajiem pacientiem, ar duloksetīnu ārstētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējais pēc HAM-A skalas iegūtais rezultāts. Vienu reizi dienā lietotu Cymbalta 30 – 120 mg devu efektivitāte un drošums gados vecākiem pacientiem ar ģeneralizētu trauksmi bija līdzīgs tam, kas pētījumos novērots gados jaunākiem pieaugušajiem pacientiem. Tomēr dati par gados vecākiem pacientiem, kuri saņēmuši maksimālo devu (120 mg dienā), ir ierobežoti, tādēļ gadījumos, kad šāda deva tiek lietota gados vecākiem pacientiem, ieteicams ievērot piesardzību.

Diabētiskās perifēriskās neiropātijas izraisītas sāpes: Cymbalta efektivitāte diabētiskās neiropātijas izraisītu sāpju ārstēšanā tika noteikta divos randomizētos, 12 nedēļas ilgos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, fiksētas devas pētījumos pieaugušajiem (22 līdz 88 gadi) ar diabētiskās neiropātijas izraisītām sāpēm vismaz pēdējo sešu mēnešu laikā. Pacienti ar diagnosticētu smagu depresiju šajos pētījumos netika iekļauti. Primārais iznākums bija reizi nedēļā noteiktais vidējais 24 stundu vidējais sāpju raksturlielums, kuru dienasgrāmatā ik dienas atzīmēja pacienti uz 11 punktu Likerta (*Likert*) skalas.

Abos pētījumos, lietojot Cymbalta 60 mg vienu reizi dienā un 60 mg divas reizes dienā, tika novērota ievērojama sāpju samazināšanās, salīdzinot ar placebo. Dažiem pacientiem zāļu iedarbība tika konstatēta ārstēšanas pirmās nedēļas laikā. Atšķirība vidējās uzlabošanās ziņā starp abām aktīvās terapijas grupām bija nenoīmīga. Sāpju samazināšanos par vismaz 30% novēroja aptuveni 65% ar duloksetīnu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 40% placebo grupā. Atbilstošie skaitļi sāpju samazinājumam par vismaz 50% bija attiecīgi 50% un 26%. Klīnisko atbildes reakcijas pakāpi (50% vai izteiktāka sāpju mazināšanās) analizēja atkarībā no tā, vai pacientam radās miegainība ārstēšanas laikā. Pacientiem, kam neradās miegainība, klīnisko atbildes reakciju novēroja 47% pacientu, kas saņēma duloksetīnu un 27% pacientu, kas saņēma placebo. Klīniskās atbildes reakcijas pakāpe pacientiem, kam radās miegainība, bija 60%, lietojot duloksetīnu, un 30%, lietojot placebo. Pacienti, kam nebija vērojama sāpju mazināšanās par 30% 60 dienu ilgas terapijas laikā, nerasniedza šo līmeni turpmākas ārstēšanas laikā.

Atklātā ilglaicīgā un nekontrolētā pētījumā sāpju samazināšanās pacientiem, atbildot uz 8 nedēļu ārstēšanu ar Cymbalta (60 mg reizi dienā), saglabājās turpmākajos 6 mēnešos, nosakot 24 stundu vidējo sāpju raksturlielumu pēc izmaiņām Brief Pain Inventory (*BPI*).

Pediatriskā populācija

Duloksetīns nav pētīts pacientiem līdz septiņu gadu vecumam. Ar 7 - 17 gadus veciem bērniem ($n = 800$), kam bija depresija, tika veikti divi paralēli randomizēti dubultmaskēti klīniskie pētījumi

(skatīt 4.2. apakšpunktu). Abos šajos pētījumos bija 10 nedēļu ilga placebo un ar aktīvo vielu (fluoksetīnu) kontrolēta akūtā fāze, kam sekoja sešus mēnešus ilgs ar aktīvo vielu kontrolēts pētījuma pagarinājums. Ne duloksetīna (lietojot pa 30–120 mg), ne aktīvās kontroles grupā (lietojot pa 20–40 mg fluoksetīna) netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības ar placebo, salīdzinot kopējo vērtējum punktu skaitu, kas iegūts pēc Bērnu depresijas vērtēšanas pārskatītās skalas (CDRS-R), pētījuma sākumā un beigās. Salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar fluoksetīnu, duloksetīnu saņēmušajiem pacientiem nevēlamu blakusparādību, galvenokārt sliktas dūšas, dēļ, zāļu lietošanu pārtrauca biežāk. 10 nedēļu ilgajā akūtās ārstēšanas periodā tika ziņots par pašnāvniecisku uzvedību (duloksetīns 0/333 [0%], fluoksetīns 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). gadījumu). Visu 36 pētījuma nedēļu garumā pacientiem 6 no 333 pacientiem, sākotnēji randomizētiem ar duloksetīnu un 3 no 255 pacientiem, sākotnēji randomizētiem ar fluoksetīnu novēroja pašnāvniecisku uzvedību (sastopamība bija 0,039 gadījumi uz pacienta gadu, lietojot duloksetīnu un 0,026 lietojot fluoksetīnu). Turklāt vienam pacientam, kas pārgāja no placebo grupas uz duloksetīnu, tā lietošanas laikā novēroja pašnāvniecisku uzvedību.

Veikts randomizēts dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums par 7 - 17 gadus veciem pacientiem ($n = 272$) ar ģeneralizētu trauksmi. Pētījumam bija 10 nedēļu ilga ar placebo kontrolēta akūtās terapijas fāze, un pēc tās bija 18 nedēļu ilgs ārstēšanas perioda pagarinājums. Šajā pētījumā tika izmantota elastīga devu shēma, lai būtu iespējams devu lēni palielināt no 30 mg vienu reizi dienā līdz lielākai devai (maksimālā deva bija 120 mg reizi dienā). Sākot ar otro nedēļu pēc duloksetīna terapijas sākuma, tika novērota ievērojami izteiktāka ģeneralizētas trauksmes simptomu vājināšanās (saskaņā ar *PARS (Paediatric Anxiety Rating Scale)* skalu ģeneralizētas trauksmes vērtēšanai (vidējā atšķirība starp duloksetīna un placebo grupām punktā 2.7 [95% CI 1.3–4.0])), kas pēc 10 nedēļām joprojām atbilda primārā vērtēšanas kritērija vērtībai. 10 nedēļas ilgajā akūtās terapijas fāzē tika novērots, ka nebija statistiski nozīmīgas atšķirības zāļu lietošanas pārtraukšanā blakusparādību dēļ duloksetīna grupā un placebo grupā. Diviem pacientiem, kuri pēc akūtās fāzes placebo vietā bija sākuši lietot duloksetīnu, pagarinājuma fāzē duloksetīna lietošanas laikā bija pašnāvnieciska uzvedība. Pie slēdziena par vispārēju ieguvuma /risku attiecību šajā vecuma grupā nav nonākts (skatīt arī apakšpunktus 4.2. un 4.8.).

Veikts viens pētījums ar pediatriem pacientiem, kam bija juvenils primārs fibromialģijas sindroms (JPFS), un pētījuma laikā ar duloksetīnu ārstēto pacientu grupa pēc primārā iznākuma neatšķīrās no placebo grupas. Tas nozīmē, ka šajā pediatriko pacientu populācijā efektivitāte netika pierādīta. Randomizētajā dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā duloksetīna pētījumā ar paralēlām grupām piedalījās 184 pusaudži vecumā no 13 līdz 18 gadiem (vidējais vecums bija 15,53 gadi), kuriem bija JPFS. Pētījumam bija 13 nedēļu ilgs dubultmaskēts periods, un tā laikā pacienti randomizēti saņēma 30 vai 60 mg duloksetīna dienas devas vai placebo. Vērtējot pēc primārā iznākuma, tā noteikšanai izmantojot pēc *Brief Pain Inventory (BPI)* iegūto vidējo sāpju intensitātes novērtējumu, nav novērota duloksetīna efektivitāte, atvieglojot sāpes: sākotnējo mazāko kvadrātu (MK) vidējās pārmaiņas 13. nedēļā saskaņā ar sāpju intensitātes vidējo novērtējumu pēc *BPI* placebo grupā bija –0,97 salīdzinājumā ar –1,62 30 un 60 mg duloksetīna devu grupās ($p = 0,052$). Pētījumā iegūtie drošumu raksturojošie rezultāti atbilda pazīstamajam duloksetīna drošuma profilam.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Cymbalta visās pediatrikās populācijās apakšgrupās, ārstējot depresiju, diabētiskas neiropatiskas sāpes un ģeneralizētu trauksmi. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Duloksetīns tiek lietots viena enantiomēra veidā. Duloksetīnu ekstensīvi metabolizē oksidatīvie enzīmi (CYP1A2 un polimorfiskais CYP2D6), pēc tam notiek konjugācija. Duloksetīna farmakokinētika liecina par lielu mainību starp subjektiem (parasti 50–60%), daļēji dzimuma, vecuma, smēķēšanas ieradumu un CYP2D6 metabolizētāja statusa dēļ.

Uzsūkšanās: duloksetīns labi uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas, C_{max} sasniedzot 6 stundas pēc devas lietošanas. Duloksetīna absolūtā bioloģiskā pieejamība variē no 32% līdz 80% (vidēji 50%). Uzturs aizkavē maksimālās koncentrācijas sasniegšanu no 6 līdz 10 stundām, un tas uz nozīmības robežas

samazina uzsūkšanās apjomu (par aptuveni 11%). Šīm pārmaiņām nav klīniskas nozīmes.

Izkliede: aptuveni 96% duloksetīna saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem. Duloksetīns saistās gan ar albumīnu, gan alfa-1 skābo glikoproteīnu. Saistīšanos ar olbaltumiem neietekmē ne nieru, ne aknu darbības traucējumi.

Biotransformācija: duloksetīns tiek ekstensīvi metabolizēts, un metabolīti tiek izvadīti galvenokārt urīnā. Divu galveno metabolītu – 4-hidroksiduloksetīna glikuronīda savienojuma un 5-hidroksi-6-metoksiduloksetīna sulfāta savienojuma – veidošanos katalizē citohromi P450-2D6 un 1A2. Ņemot vērā *in vitro* pētījumu rezultātus, cirkulējošie duloksetīna metabolīti tiek uzskatīti par farmakoloģiski neaktīviem. Duloksetīna farmakokinētika pacientiem, kas ir vāji metabolizētāji attiecībā uz CYP2D6, nav īpaši pētīta. Ierobežots datu apjoms liecina, ka duloksetīna līmenis plazmā šiem pacientiem ir augstāks.

Eliminācija: duloksetīna eliminācijas pusperiods variē no 8 līdz 17 stundām (vidēji 12 stundas). Pēc intravenozas devas ievadīšanas duloksetīna plazmas klīrenss variē no 22 l/h līdz 46 l/h (vidēji 36 l/h). Pēc perorālas devas ievadīšanas duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss variē no 33 līdz 261 l/h (vidēji 101 l/h).

Īpašas pacientu grupas

Dzimums: atklātas farmakokinētikas atšķirības vīriešiem un sievietēm (sievietēm šķietamais plazmas klīrenss ir par aptuveni 50% mazāks). Ņemot vērā klīrensa robežu pārklāšanos, dzimuma noteiktās farmakokinētikas atšķirības neattiecināmas ieteikumu sievietēm lietot mazāku devu.

Vecums: farmakokinētikas atšķirības atklātas starp gados jaunākām un vecākām sievietēm (≥ 65 g. v.) (gados vecākām pacientēm AUC palielinās par aptuveni 25% un pusperiods ir par aptuveni 25% ilgāks), lai gan šo pārmaiņu apjoms nav pietiekams, lai attaisnotu devas korekcijas. Kopumā ieteicams uzmanīties, ārstējot gados vecākus pacientus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS), kam tiek veikta dialīze, ir divas reizes lielāki duloksetīna C_{max} un AUC raksturlielumi nekā veseliem cilvēkiem. Ir maz duloksetīna farmakokinētikas datu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi: vidēji smaga aknu slimība (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ietekmēja duloksetīna farmakokinētiku. Salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss bija par 79% mazāks, šķietamais terminālais pusperiods bija 2,3 reizes garāks, un AUC bija 3,7 reizes lielāks. Duloksetīna un tā metabolītu farmakokinētika pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju nav pētīta.

Sievietes bērna barošanas ar krūti laikā: duloksetīna ietekmi pētīja 6 sievietēm zīdīšanas periodā vismaz 12 nedēļas pēc dzemdībām. Duloksetīns ir konstatēts mātes pienā, un līdzsvara koncentrācija mātes pienā ir aptuveni viena ceturtdaļa no koncentrācijas plazmā. Lietojot 40 mg divas reizes dienā, duloksetīna daudzums mātes pienā ir aptuveni 7 μ g dienā. Zīdīšana neietekmēja duloksetīna farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija: duloksetīna farmakokinētika pēc perorālas 20–120 mg devu lietošanas vienu reizi dienā 7 - 17 gadus veciem bērniem, kam bija depresija, tika raksturota, izmantojot populācijas modelēšanas analīzes un trijos pētījumos iegūtus datus. Saskaņā ar šo modeli prognozētā duloksetīna līdzsvara koncentrācija bērnu vecuma pacientu plazmā vairumā gadījumu bija tajā pašā intervālā, kas novērots pieaugušiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta testu sērijā duloksetīns nebija genotoksisks, žurkām tas nebija kancerogēnisks. Kancerogenitātes pētījumā žurkām atklāja daudzkodolu šūnas, bet citu histopatoloģisku pārmaiņu nebija. To izraisošais mehānisms un klīniskā nozīme nav zināma. Peļu mātītēm, kas saņēma

duloksetīnu 2 gadus, biežāk konstatēja hepatocelulāras adenomas un karcinomas, gan lietojot tikai lielu devu (144 mg/kg dienā), taču to uzskatīja par sekundāru izpausmi aknu mikrosomālo enzīmu indukcijai. Šo datu par pelēm nozīme cilvēkam nav zināma. Žurku mātītēm, kas saņēma duloksetīnu (45 mg/kg dienā) pirms pārošanās un tās laikā, kā arī grūsnības sākumā, konstatēja mazāku barības patēriņu mātītei un mazāku ķermeņa masu, pārošanās cikla pārtraukumu, mazākus dzīvi dzimušo indeksus un pēcnācēju dzīvotspēju, kā arī pēcnācēju augšanas aizkavēšanos, ja sistēmiskās iedarbības līmenis bija ne vairāk kā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Embriotoksicitātes pētījumā trušiem biežāk novēroja kardiovaskulāras un skeleta malformācijas, ja sistēmiskās iedarbības līmenis bija zemāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Citā pētījumā, kurā tika pārbaudīta cita duloksetīna sāls lielāka deva, nenovēroja nekādas malformācijas. Prenatālās/postnatālās toksicitātes pētījumā žurkām duloksetīns izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz pēcnācēju izturēšanos, ja iedarbības līmenis bija mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC).

Pētījumos ar jaunām žurkām pēc 45 mg/kg lielu dienas devu lietošanas ir novērota pārejoša ietekme uz nervu sistēmu un uzvedību, ievērojama ķermeņa masas un apēstās barības daudzuma samazināšanās, aknu enzīmu aktivitātes palielināšanās un aknu šūnu vakuolizēšanās. Duloksetīna kopējā toksicitāte jaunām žurkām bija tāda pati kā pieaugušām žurkām. Tika noteikts, ka dienas deva 20 mg/kg neizraisa nevēlamas blakusparādības..

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs:

Hipromeloze
Hipromelozes acetāta sukcināts
Saharoze
Cukura lodītes
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Trietilcitrāts

Kapsulas apvalks:

Cymbalta 30 mg

Želatīns
Nātrija laurilsulfāts
Titāna dioksīds (E171)
Indigokarmīns (E132)
Pārtikas zaļā tinte

Pārtikas zaļā tinte satur:

Melno sintētisko dzelzs oksīdu (E172)
Dzelteno sintētisko dzelzs oksīdu (E172)
Propilēnglikolu
Šellaku

Cymbalta 60 mg

Želatīns
Nātrija laurilsulfāts
Titāna dioksīds (E171)
Indigokarmīns (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Pārtikas baltā tinte

Pārtikas baltā tinte satur:
Titāna dioksīdu (E171)
Propilēnglikolu
Šellaku
Povidonu

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE) un polihlortrifluoretilēna (PHTFE) plāksnītes ar alumīnija foliju.

Cymbalta 30 mg

Cymbalta 30 mg ir iepakojumos pa 7, 28 un 98 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām.

Cymbalta 60 mg

Cymbalta 60 mg ir pieejams iepakojumos pa 28, 56, 84 un 98 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām, kā arī vairāku kastīšu iepakojumos pa 100 (5 iepakojumi pa 20) un 500 (25 iepakojumi pa 20) zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/296/001
EU/1/04/296/002
EU/1/04/296/003
EU/1/04/296/004
EU/1/04/296/005
EU/1/04/296/006
EU/1/04/296/007
EU/1/04/296/008
EU/1/04/296/009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 17. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 24. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Lilly S.A.
Avda. de la Industria N° 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Spānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**30 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cymbalta 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir 30 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
7 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI

IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/296/001 (28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/296/006 (7 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/296/009 (98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cymbalta 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cymbalta 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**60 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cymbalta 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir 60 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
84 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/296/002 (28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/296/003 (84 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/296/004 (98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/296/005 (56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cymbalta 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS – IEKŠĒJĀ KASTĪTE 60 MG ZARNĀS
ŠĶĪSTOŠAJĀM CIETAJĀM KAPSULĀM (bez blue box)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cymbalta 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir 60 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 cietās zarnās šķīstošās kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/296/007 (500 zarnās šķīstošo cieto kapsulu) (25 iepakojumi pa 20)

EU/1/04/296/008 (100 zarnās šķīstošo cieto kapsulu) (5 iepakojumi pa 20)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cymbalta 60 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS – ĀRĒJĀ KASTĪTE 60 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠAJĀM CIETAJĀM KAPSULĀM (ar blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cymbalta 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir 60 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 500 (25 kastītes pa 20) cieto kapsulu.
Vairāku kastīšu iepakojums: 100 (5 kastītes pa 20) cieto kapsulu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/296/007 (500 zarnās šķīstošo cieto kapsulu) (25 iepakojumi pa 20)

EU/1/04/296/008 (100 zarnās šķīstošo cieto kapsulu) (5 iepakojumi pa 20)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Cymbalta 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cymbalta 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cymbalta 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Cymbalta 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine (hidrohlorīda veidā)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cymbalta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cymbalta lietošanas
3. Kā lietot Cymbalta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cymbalta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cymbalta un kādam nolūkam to lieto

Cymbalta satur aktīvo vielu duloksetīnu. Cymbalta paaugstina serotonīna un noradrenālīna līmeni nervu sistēmā.

Cymbalta lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- Depresiju
- Ģeneralizētu trauksmi (hroniska trauksmes vai nervozitātes sajūta)
- Diabētiskas neiropatijas izraisītas sāpes (tās bieži apraksta kā dedzinošas, durstošas, smeldzošas, asas vai līdzīgas elektrošokam. Ietekmētajā vietā ir iespējams jušanas zudums, vai arī sāpes var izraisīt pieskārieni, siltums, aukstums vai spiediens).

Lielākai daļai cilvēku, kam ir depresija vai spriedze, Cymbalta sāk iedarboties divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, bet pašsajūta var uzlaboties pēc 2 – 4 nedēļām. Ja pēc šī laika nesākat justies labāk, pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts var turpināt Jums parakstīt Cymbalta, kad jūtaties labāk, lai nepieļautu depresijas vai trauksmes atkārtanos.

Cilvēkiem ar diabētiskas perifēras neiropatijas izraisītām sāpēm pašsajūta var sākt uzlaboties pēc dažām nedēļām. Ja pēc diviem mēnešiem nejūtaties labāk, konsultējieties ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms Cymbalta lietošanas

NELIETOJIET Cymbalta, ja:

- Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret duloksetīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums ir aknu slimība;
- Jums ir smaga nieru slimība;
- lietojat vai nesen, pēdējo 14 dienu laikā esat lietojis citu preparātu, kas pazīstams kā monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitors (skatīt “Citas zāles un Cymbalta”);
- lietojat fluvoksamīnu, kuru parasti lieto depresijas ārstēšanai, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu, ko lieto dažu infekciju ārstēšanai;

- lietojat citus duloksetīnu saturošus medikamentus (skatīt „Citas zāles un Cymbalta”).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir augsts asinsspiediens vai sirds slimība. Ārsts Jums pateiks, vai varat lietot Cymbalta.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tālāk minēti iemesli, kāpēc Cymbalta varētu nebūt Jums piemērots. Aprunājieties ar ārstu pirms Cymbalta lietošanas, ja:

- lietojat citas zāles depresijas ārstēšanai (skatīt nodaļu „Citas zāles un Cymbalta”),
- lietojat augu izcelsmes zāles- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*),
- Jums ir nieru slimība,
- Jums ir bijušas krampju lēkmes,
- Jums ir bijusi mānija,
- Jums ir bipolāri traucējumi,
- Jums ir acu slimības, piemēram, noteikti glaukomas (paaugstināta acs iekšējā spiediena) veidi;
- Jums bijuši asinsreces traucējumi (nosliece uz zilumu veidošanos), īpaši, ja Jūs esat grūtniece (skatīt "Grūtniecība un barošana ar krūti”),
- ir pazemināta nātrija daudzuma risks (piemēram, ja lietojat diurētiskos līdzekļus, īpaši, ja piederat gados vecākiem pacientiem),
- lietojat medikamentu, kurš var izraisīt aknu bojājumus,
- lietojat citus duloksetīnu saturošus medikamentus (skatīt „Citas zāles un Cymbalta”).

Cymbalta var izraisīt nemiera sajūtu vai nespēju sēdēt vai stāvēt mierīgi. Ja tā notiek ar Jums, noteikti pastāstiet par to ārstam.

Ar ārstu Jums jāsažinās arī šādā gadījumā:

Ja Jums rodas šādas pazīmes un simptomi – nemiers, halucinācijas, koordinācijas zudums, ātra sirdsdarbība, paaugstināta ķermeņa temperatūra, straujas asinsspiediena pārmaiņas, pārmērīgi aktīvi refleksi, caureja, koma, slikta dūša, vemšana, jo tās var liecināt par serotonīna sindromu.

Smagākajā formā serotonīna sindroms var līdzināties malignam neiroleptiskajam sindromam (MNS). MNS pazīmes un simptomi var būt šādu izpausmju kombinācija – drudzis, paātrināta sirdsdarbība, svīšana, izteikts muskuļu stīvums, apjukums, paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis (nosaka asins analīzēs).

Tādas zāles kā Cymbalta (tā sauktie SSRI/SNRI) var izraisīt seksuālās disfunkcijas simptomus (skatīt 4. punktu). Dažos gadījumos šie simptomi saglabājas arī pēc terapijas pārtraukšanas.

Domas par pašnāvību un depresijas vai trauksmes saasinājums

Ja Jums ir depresija un/vai trauksme, Jums dažkārt ir iespējamās domas par ļaunuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību. Uzsākot antidepresantu lietošanu, šīs domas var pastiprināties, jo šīm zālēm ir nepieciešams laiks, lai tās sāktu iedarboties. Parasti tas ir apmēram divas nedēļas, taču dažreiz ir nepieciešams arī ilgāks laiks.

Šādas domas Jums biežāk var rasties, ja:

- Jums iepriekš ir bijušas domas par pašnāvību vai ļaunuma nodarīšanu sev,
- Jūs esat gados jauns cilvēks. Klīniskajos pētījumos iegūtā informācija liecina, ka jauniešiem līdz 25 gadu vecumam ar psihiska rakstura problēmām, kuri tiek ārstēti ar kādu no antidepresantiem, ir izteiktāka pašnāvnieciska uzvedība.

Ja Jums rodas domas par ļaunuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību, jebkurā diennakts laikā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Jūs varat pastāstīt radniekam vai tuvam draugam, ka Jums ir depresija vai trauksme, un iedot viņiem izlasīt šo lietošanas instrukciju. Jūs varat palūgt, lai viņi Jums pasaka, ja viņiem šķiet, ka Jūsu depresija vai trauksme saasinās, kā arī vai viņus uztrauc izmaiņas Jūsu uzvedībā.

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam

Cymbalta parasti nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Vēl Jums jāzina, ka pacientiem līdz 18 gadu vecumam, lietojot šīs grupas zāles, ir lielāka tādu blakņu kā pašnāvības mēģinājums, pašnāvnieciskas domas un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāra uzvedība un dusmas) iespējamība. Neskatoties uz to, ārsts var izrakstīt Cymbalta pacientiem līdz 18 gadu vecumam, ja uzskata to par labāko attiecīgajam pacientam. Ja ārsts ir izrakstījis Cymbalta pacientam, kurš vēl nav sasniedzis 18 gadu vecumu, un Jūs vēlaties to pārrunāt, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja Cymbalta lieto pacients, kurš nav sasniedzis 18 gadu vecumu, noteikti jāinformē ārsts, ja tiek novēroti vai kļūst izteiktāki augstāk minētie simptomi. Turklāt, pagaidām nav ilgtermiņā apkopotas drošuma informācijas par Cymbalta ietekmi uz šīs vecuma grupas pacientu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību.

Citas zāles un Cymbalta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot; arī par tādām, kuras izsniedz bez receptes.

Cymbalta galvenā sastāvdaļa duloksetīns ir arī citos gadījumos lietojamu medikamentu sastāvā:

- diabētiskās neiropātijas izraisītas sāpes, depresija, trauksme un urīna nesaturēšana.

Dažādu duloksetīnu saturošu medikamentu vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja Jūs jau lietojat citus medikamentus, kuru sastāvā ir duloksetīns, informējiet par to savu ārstu.

Ārstam jāizlemj, vai Jūs drīkstat lietot Cymbalta kopā ar citām zālēm. **Nesāciet vai nepārtrauciet kādu zāļu, arī tādu, ko izsniedz bez receptes, un ārstniecības augu preparātu lietošanu pirms neesat konsultējies ar ārstu.**

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādu no sekojošiem preparātiem:

Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI): Jūs nedrīkstat lietot Cymbalta, ja lietojat vai nesen, pēdējo 14 dienu laikā esat lietojis citu antidepresantu, ko sauc par monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoru. MAO inhibitoru piemēri ir moklobemīds (antidepresants) un linezolid (antibiotika). MAO inhibitora lietošana kopā ar daudzām recepšu zālēm (arī Cymbalta) var izraisīt smagas un pat dzīvību apdraudošas blakusparādības. Cymbalta drīkst lietot vismaz 14 dienas pēc MAO inhibitora lietošanas pārtraukšanas. MAO inhibitoru var lietot vismaz 5 dienas pēc Cymbalta lietošanas pārtraukšanas.

Zāles, kas izraisa miegainību: Tās varētu būt ārsta parakstītas zāles, piemēram, benzodiazepīni, stipri pretsāpju līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi, fenobarbitāls un prethistamīna līdzekļi.

Zāles, kas paaugstina serotonīna līmeni: triptāni, tramadols, triptofāns, SSAI (piemēram, paroksetīns un fluoksetīns), SNAI (piemēram, venlafaksīns), tricikliskie antidepresanti (piemēram, klomipramīns, amitriptilīns), petidīns, divšķautņu asinszāle un MAO inhibitori (piemēram, moklobemīds un linezolid). Šīs zāles palielina blakusparādību risku; ja, lietojot šīs zāles kopā ar Cymbalta, Jums rodas kādi neparasti simptomi, Jums ir jāapmeklē ārsts.

Iekšķīgi lietojamie antikoagulantī vai antiagreganti: zāles, kuras lieto asiņu šķīdināšanai vai asins recēšanas novēršanai. Šīs zāles var palielināt asiņošanas iespējamību.

Cymbalta kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Cymbalta var lietot gan kopā ar pārtiku, gan atsevišķi. Jāuzmanās, ja ārstēšanas ar Cymbalta laikā lietojat alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Pasakiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Cymbalta Jums iestājas grūtniecība vai Jūs to plānojat. Cymbalta atļauts lietot tikai pēc apspriešanās ar ārstu par iespējamajiem labvēlīgajiem efektiem, kā arī par visiem riskiem saistībā ar Jūsu nedzimušo bērnu.
- Pārliecinieties, ka Jūsu vecmāte un/vai ārsts zina, ka lietojat Cymbalta. Lietojot grūtniecības laikā, līdzīgas zāles (SSAI) var palielināt nopietna stāvokļa, ko sauc par persistējošu pulmonālu jaundzimušo hipertensiju (*persistent pulmonary hypertension in the newborn*; PPHN), rašanās risku bērniem, elpošanai kļūstot ātrākai un ādai kļūstot zilganai. Šie simptomi parasti sākas pirmajās 24 stundās pēc bērna dzimšanas. Ja tā notiek ar Jūsu bērnu, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu vecmāti un/vai ārstu.
- Ja lietojat Cymbalta grūtniecības nobeiguma periodā, Jūsu bērnam pēc piedzimšanas var būt daži simptomi. Tie parasti rodas tūlīt pēc piedzimšanas vai dažu dienu laikā pēc piedzimšanas. Šie simptomi var būt muskuļu vājums, trīce, nervozitāte, ēdināšanas grūtības, elpošanas traucējumi un krampji. Ja Jūsu bērnam pēc piedzimšanas ir kādi no šiem simptomiem vai esat norūpējies par sava bērna veselību, sazinieties ar savu ārstu vai vecmāti, kas dos Jums padomu.
- Ja lietojat Cymbalta grūtniecības nobeiguma periodā, Jums ir palielināts pārmērīgas maksts asiņošanas risks uzreiz pēc dzemdībām, īpaši, ja Jums ir bijuši asinsreces traucējumi. Jūsu ārstam un vecmātei ir jāzina tas, ka lietojat duloksetīnu, lai viņi varētu Jums ieteikt, kā rīkoties.
- Pieejamie dati par Cymbalta lietošanu pirmajos trijos grūtniecības mēnešos neliecina par palielinātu kopējo iedzimtu patoloģiju risku bērnam. Ja Cymbalta lieto grūtniecības otrajā pusē, var būt palielināts bērna priekšlaicīgas dzimšanas risks (6 papildu gadījumi, kad bērns dzimis priekšlaicīgi, uz katrām 100 sievietēm, kuras lieto Cymbalta grūtniecības otrajā pusē), galvenokārt starp grūtniecības 35. un 36. nedēļu.
- Pasakiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Barošanas ar krūti periodā Cymbalta lietošana nav ieteicama. Jums jālūdz padoms savam ārstam vai farmaceitam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet un neapkalpojiet nekādas iekārtas un mehānismus, līdz neesat noskaidrojis, kā Cymbalta Jūs ietekmē.

Cymbalta satur saharozi

Cymbalta sastāvā ir **saharoze**. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar savu ārstu.

Cymbalta satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Cymbalta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cymbalta paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Ārstējot depresiju un diabētiskās neiropātijas izraisītas sāpes:

Parastā Cymbalta deva ir 60 mg vienu reizi dienā, taču ārsts parakstīs Jums piemērotāko devu.

Ārstējot ģeneralizētu trauksmi:

Parasti Cymbalta sākumdeva ir 30 mg vienu reizi dienā, un pēc tam vairumam pacientu ir jālieto 60 mg vienu reizi dienā, taču Jums nepieciešamo devu noteiks Jūsu ārsts. Ņemot vērā Jūsu atbildes reakciju uz ārstēšanu ar Cymbalta, deva var tikt mainīta līdz maksimāli 120 mg dienā.

Lai Jums būtu vieglāk atcerēties, ka jālieto Cymbalta, Jūs varētu to lietot katru dienu vienā laikā.

Aprunājieties ar ārstu par to, cik ilgi Jums jāturpina lietot Cymbalta. Nepārtrauciet lietot Cymbalta un nemainiet devu, iepriekš neaprunājoties ar ārstu. Lai Jums palīdzētu justies labāk, ir svarīgi pareizi ārstēt slimību. Ja slimība netiek ārstēta, tā var nepāriet, kā arī kļūt nopietnāka un grūti ārstējama.

Ja esat lietojis Cymbalta vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Cymbalta nekā ārsts Jums parakstījis, nekavējoties zvaniet ārstam vai farmaceitam. Pārdozēšanas simptomi ir miegainība, koma, serotonīna sindroms (reta reakcija, kas var izraisīt eiforijas sajūtu, miegainību, kustību neveiklību, nemieru, reibuma sajūtu, drudzi, svīšanu vai muskuļu stīvumu), krampji, vemšana un ātra sirdsdarbība.

Ja esat aizmirsis lietot Cymbalta

Ja esat aizmirsis vienu zāļu devu, ieņemiet to līdzko atceraties. Taču, ja gandrīz jau pienācis nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet tikai vienu devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nelietojiet vairāk Cymbalta dienā nekā ārsts Jums parakstījis vienai dienai.

Ja Jūs pārtraucat lietot Cymbalta

NEPĀRTRAUCIET kapsulu lietošanu bez ārsta norādījuma, pat ja Jūs jūtaties labāk. Ja ārsts uzskatīs, ka Cymbalta Jums vairāk nav vajadzīgs, viņš lūgs Jums, pirms pārtraukt ārstēšanu pavisam, vismaz 2 nedēļu laikā samazināt devu.

Dažiem pacientiem, kuri pēkšņi pārtraukuši Cymbalta lietošanu, radušies tādi simptomi kā:

- reibonis, tirpšanas sajūta, piemēram, durstīšanas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīga sajūta (īpaši galvā), miega traucējumi (spilgti sapņi, murgaini sapņi, nespēja gulēt), nespēks, miegainība, nemiera vai satraukuma sajūta, nemierīgums, slikta dūša vai vemšana, trīcēšana (trīce), galvassāpes, muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, pastiprināta svīšana vai reibonis. Šie simptomi parasti nav nopietni un izzūd pāris dienās, taču, ja Jums ir traucējoši simptomi, lūdziet padomu ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs blakusparādības parasti ir viegli izteiktas un bieži izzūd pēc pāris nedēļām.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes, miegainība
- slikta dūša, sausa mute

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- ēstgribas trūkums
- miega traucējumi, nemiers, pavājināta dzimumtieksme, trauksmes sajūta, grūtības vai nespēja sasniegt orgasmu, neparasti sapņi
- reibonis, gausums, trīce, notirpums, ieskaitot ādas notirpumu vai durstošu vai dedzinošu sajūtu
- redzes miglošanās
- troksnis ausīs (trokšņa saklausīšana ausīs bez ārējas skaņas klātbūtnes)
- jūtamas sirdsklauves krūškurvī
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums
- pastiprināta žāvāšanās
- aizcietējums, caureja, vēdersāpes, vemšana, grēmas vai gremošanas traucējumi, gāzu izdalīšanās no zarnām
- pastiprināta svīšana, (niezoši) izsitumi,
- sāpes muskuļos, muskuļu spazmas
- sāpīga urinācija, bieža urinēšana

- problēmas panākt erekciju, izmainīta ejakulācija
- kritieni (vairumā gadījumu gados vecākiem cilvēkiem), nespēks
- ķermeņa masas samazināšanās

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, ar šīm zālēm ārstējot depresiju un pirmo reizi uzsākot šo zāļu lietošanu, nedaudz samazinājās ķermeņa masa. Pēc sešus mēnešus ilgās ārstēšanas ķermeņa masa palielinājās un atbilda atbilstošā vecuma un dzimuma bērnu un pusaudžu ķermeņa masai.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- rīkles iekaisums, kas izraisa balss aizsmakumu
- domas par pašnāvību, miega traucējumi, zobu griešana, dezorientācijas sajūta, motivācijas trūkums
- pēkšņas neapzinātas muskuļu spazmas vai raustīšanās, nemiera sajūta vai nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, nervozitāte, apgrūtināta koncentrēšanās, izmainīta garšas sajūta, grūtības kontrolēt kustības, piemēram, koordinācijas trūkums vai neapzinātas muskuļu kustības, nemierīgo kāju sindroms, neapmierinoša miega kvalitāte
- palielinātas zīlītes (acu tumšā vidusdaļa), redzes traucējumi
- reibonis vai “galvas griešanās” sajūta (vertigo), ausu sāpes
- ātra un/vai neregulāra sirdsdarbība
- samaņas zudums, reibonis, apreibuma sajūta vai samaņas zudums pieceloties, auksti roku un/vai kāju pirksti
- spiediena sajūta rīklē, asiņošana no deguna
- vemšana ar asinīm vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi (fēces), gastroenterīts, atraugas, apgrūtināta rīšana
- aknu iekaisums, kas var izraisīt vēdersāpes un ādas vai acu baltumu dzelti
- svīšana naktī, nātrene, auksti sviedri, jutīgums pret saules gaismu, pastiprināta nosliece uz asinsizplūdumiem
- muskuļu saspringums, muskuļu raustīšanās
- apgrūtināta vai neiespējama urinēšana, apgrūtināta urinēšanas uzsākšana, urinēšana naktī, lielāks urīna tilpums nekā parasti, pavājināta urīna plūsma
- patoloģiska asiņošana no maksts, menstruālā cikla traucējumi, tostarp stipra, sāpīga, neregulāra vai paildzināta menstruālā asiņošana, neparasti viegla vai iztrūkstoša menstruālā asiņošana, sāpes sēkliniekos vai sēklinieku maisiņā
- sāpes krūtīs, saššanas sajūta, slāpes, trīce, karstuma sajūta, gaitas traucējumi
- ķermeņa masas pieaugums
- Cymbalta var izraisīt izmaiņas, par kurām Jūs nevarat zināt, tādas kā paaugstināts aknu fermentu vai kālija, kreatinīna fosfokināzes, cukura vai holesterīna līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni ar mēles vai lūpu pietūkumu, alerģiskas reakcijas
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas pieaugumu
- dehidratācija, zems nātrijs līmenis asinīs (galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem; simptomi var ietvert reiboni, nespēku, apmulsumu, miegainību vai izteiktu nogurumu, vai sliktu dūšu vai vemšanu; smagāki simptomi ir samaņas zudums, krampji vai kritieni), neatbilstošas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms (NADHSS)
- pašnāvnieciska uzvedība, mānija (pārmērīga aktivitāte, haotiskas domas un samazināta nepieciešamība pēc miega), halucinācijas, agresija un dusmas
- “Serotonīna sindroms” (reta reakcija, kas var izraisīt lielas laimes sajūtu, miegainību, neveiklumu, nemieru, apreibumu, drudzi, svīšanu vai muskuļu stīvumu), krampji
- paaugstināts spiediens acī (glaukoma)
- klepus, sēkšana un elpas trūkums, kas var būt vienlaikus ar paaugstinātu temperatūru
- mutes iekaisums, koši sarkanu asiņu piejaukums izkārnījumos, nepatīkams elpas aromāts, resnās zarnas iekaisums (var novest līdz caurejai)
- aknu mazspēja, ādas vai acu baltumu dzelte

- Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietna slimība ar ādas lobīšanos, kas skar muti, acis un dzimumorgānus), smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu (angioneirotiskā tūska)
- žokļa muskuļa sasprindzinājums
- izmainīts urīna aromāts
- menopauzei raksturīgie simptomi, piena patoloģiska veidošanās krūtīs vīriešiem vai sievietēm
- pārmērīga maksts asiņošana uzreiz pēc dzemdībām (pēcdzemdību asiņošana)

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts).

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- pazīmes un simptomi, kas liecina par traucējumiem, ko sauc par stresa kardiomiopātiju, un kas var ietvert sāpes krūškurvī, aizdusu, reiboni, ģīboni, neritmisku sirdsdarbību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī tieši ziņot par blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cymbalta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji savam farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cymbalta satur

Aktīvā viela ir duloksetīns.

Katrā kapsulā ir 30 vai 60 mg duloksetīna, kas ir duloksetīna hidrohlorīda veidā.

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: hipromeloze, hipromelozes acetāta sukcināts, saharoze, cukura lodītes, talks, titāna dioksīds (E171), trietilcitrāts. (*Skatīt informāciju par saharozi 2. apakšpunkta beigās*).

Kapsulas apvalks: želatīns, nātrija laurilsulfāts, titāna dioksīds (E171), indigokarmīns (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (tikai 60 mg) un pārtikas zaļā tinte (30 mg) vai pārtikas baltā tinte (60 mg).

Pārtikas zaļā tinte: melnais sintētiskais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais sintētiskais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, šellaka.

Pārtikas baltā tinte: titāna dioksīds (E171), propilēnglikols, šellaks, povidons.

Cymbalta ārējais izskats un iepakojums

Cymbalta ir zarnās šķīstošas cietās kapsulas. Katrā Cymbalta kapsulā ir duloksetīna hidrohlorīda lodītes ar pārklājumu, kas tās pasargā no kuņģa skābes.

Cymbalta ir pieejams ar 2 aktīvās vielas daudzumiem: 30 un 60 mg.

30 mg kapsulas ir zilas un baltas, un uz tām ir uzdrukāts ‘30 mg’ un kods ‘9543’.

60 mg kapsulas ir zilas un zaļas, un uz tām ir uzdrukāts ‘60 mg’ un kods ‘9542’.

Cymbalta 30 mg ir iepakojumos pa 7, 28 un 98 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām.
Cymbalta 60 mg ir iepakojumos pa 28, 56, 84 un 98 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām, kā arī vairāku kastīšu iepakojumos pa 100 (5 iepakojumi pa 20) un 500 (25 iepakojumi pa 20) zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nīderlande.

Ražotājs: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spānija.

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Dista S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU
PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par duloksetīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par **malignu neiroleptisko sindromu (MNS)** un **stresa kardiomiopātiju (Takotsubo kardiomiopātiju)**, tai skaitā dažus gadījumus ar ciešu saistību laikā, blakusparādību izžušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai atkārtotu rašanos pēc zāļu lietošanas atsākšanas, kā arī ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka duloksetīna cēloņsakarība ar MNS un stresa kardiomiopātiju (Takotsubo kardiomiopātiju) ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka ir jāveic atbilstoši grozījumi duloksetīnu saturošo zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par duloksetīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu duloksetīnu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.