

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YENTREVE 20 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

YENTREVE 40 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

YENTREVE 20 mg

Katra YENTREVE kapsula satur 20 mg duloksetīna (Duloxetine) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

katra kapsula var saturēt līdz 37 mg saharozes.

YENTREVE 40 mg

Katra YENTREVE kapsula satur 40 mg duloksetīna (Duloxetine) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

katra kapsula var saturēt līdz 74 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošās cietās kapsulas.

YENTREVE 20 mg

Necaurspīdīgs zils korpuss ar uzrakstu „20 mg” un necaurspīdīgs zils vāciņš ar uzdruku „9544”.

YENTREVE 40 mg

Necaurspīdīgs oranžs korpuss ar uzrakstu „40 mg” un necaurspīdīgs zils vāciņš ar uzdruku „9545”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

YENTREVE indicēts sievietēm vidēji smagas vai smagas stresa urīna nesaturēšanas (SUN) ārstēšanai.

YENTREVE indicēts pieaugušajiem.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

YENTREVE ieteicamā deva ir 40 mg divas reizes dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Pēc 2-4 ārstēšanas nedēļām pacienti var atkārtoti izmeklēt, lai novērtētu terapijas iedarbīgumu un panesamību. Dažām pacientēm varētu būt labāk uzsākt ārstēšanu ar devu 20 mg divas reizes dienā divas nedēļas un pēc tam palielināt ieteicamo devu līdz 40 mg divas reizes dienā. Devas palielināšana var samazināt, bet ne novērst, sliktas dūšas un reiboņa iespējamību.

Tomēr ir maz datu, kas apstiprinātu YENTREVE 20 mg divreiz dienā lietošanas efektivitāti.

YENTREVE efektivitāte nav pētīta par 3 mēnešiem ilgākos placebo kontrolētos pētījumos. Ārstēšanas ieguvums jāpārvērtē ar regulāriem starplaikiem.

YENTREVE apvienošana ar iegurņa pamatnes muskulatūras nostiprināšanas (PFMT - *Pelvic Floor Muscle Training*,) programmu var būt daudz efektīvāka nekā viena pati ārstēšana. Ieteicams apsvērt vienlaicīgu PFMT.

Aknu darbības traucējumi

YENTREVE nedrīkst lietot sievietēm ar aknu slimību, kas izraisa aknu darbības traucējumus (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 līdz 80 ml/min) deva nav jāpielāgo. YENTREVE nedrīkst lietot pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min; skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Duloksetīna drošums un efektivitāte, ārstējot stresa urīna nesaturēšanu, nav pētīta. Dati nav pieejami.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākas patientes

Vecāku pacienšu ārstēšana jāveic piesardzīgi.

Ārstēšanas pārtraukšana

Jāizvairās no pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu ar YENTREVE, 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.

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

YENTREVE nedrīkst lietot kombinācijā ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes inhibitoriem - MAOI (skatīt 4.5. apakšpunktu).

YENTREVE nedrīkst lietot kombinācijā ar CYP1A2 inhibitoriem, tādiem kā fluvoksamīns, ciprofloksacīns vai enoksacīns, jo šāda kombinācija izraisa duloksetīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Ārstēšanas ar YENTREVE uzsākšana ir kontrindicēta pacientēm ar nekontrolētu hipertensiju, kas varētu pakļaut pacientes iespējamam hipertensīvās krīzes riskam (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mānija un krampji

YENTREVE uzmanīgi lietojams pacientēm ar māniju anamnēzē vai bipolāru traucējumu un/vai krampju diagnozi.

Serotonīna sindroms / malignais neiroleptiskais sindroms

Tāpat kā ar citiem serotonīnērgiskiem līdzekļiem, lietojot duloksetīnu, var rasties serotonīna sindroms jeb malignais neiroleptiskais sindroms (MNS), potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, īpaši vienlaikus lietojot citus serotonīnērgiskus 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 serotonīnērgiskās 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 kreatīnkināzes līmeni serumā, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti ar iespējami straujām organisma stāvokļa galveno rādītāju svārstībām un psihiskā stāvokļa izmaiņām.

Ja vienlaicīga duloksetīna un citu serotonīnērgisko/neiroleptisko līdzekļu, kuri var ietekmēt serotonīnērgiskās un/vai dopamīnērgiskās neurotransmiteru sistēmas, lietošana ir klīniski pamatota, ieteicama rūpīga pacientu uzraudzība, sevišķi, uzsākot ārstēšanos un palielinot devu.

Divšķautņu asinszāle

Vienlaicīgas YENTREVE un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu lietošanas gadījumā biežāk iespējamās nevēlamās blakusparādības.

Midriāze

Duloksetīna lietošanas laikā ir novērota midriāze, tāpēc, parakstot duloksetīnu pacientēm ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu, kā arī pacientēm ar akūtas šaura leņķa glaukomas risku, 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 pacientēm 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). Pacientēm, kurām duloksetīna lietošanas laikā tiek novērots pastāvīgi paaugstināts asinsspiediens, ir vai nu jāsamazina deva, vai arī pakāpeniski jāpārtrauc duloksetīna lietošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientēm, kurām ir nekontrolēta hipertensija, ārstēšanu ar duloksetīnu uzsākt nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kurām tiek veikta hemodialīze (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), paaugstinās duloksetīna koncentrācija plazmā. Informāciju par pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem skatīt 4.3. apakšpunktā. Informāciju par pacientēm ar vieglu un vidēji smagu nieru disfunkciju lasiet 4.2. apakšpunktā.

Asiņošana

Saņemti ziņojumi par asiņošanu, piemēram, par ekhimozēm, purpuru un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, lietojot selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (SSAI) un serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitorus (SNAI) tostarp duloksetīnu. Duloksetīns var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pacientēm, kuras lieto antikoagulantus un/vai medicīniskus preparātus, kas, kā zināms, ietekmē trombocītu funkciju (piemēram, NPL vai acetilsalicilskābe (ASS)), kā arī pacientēm ar zināmu noslieci uz asiņošanu ieteicams ievērot piesardzību.

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 44% ar YENTREVE ārstēto pacienšu un 24% pacienšu, 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 dažām pacientēm tie var būt smagi. Simptomi parasti rodas dažu pirmo dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, bet ļoti retos gadījumos par šādiem simptomiem ziņots pacientēm, kas nejauši izlaidušas devu. Kopumā šie simptomi ir pašierobežojoši un parasti izzūd 2 nedēļu laikā, lai gan dažām sievietēm tie var saglabāties ilgāk (2 – 3 mēnešus vai ilgāk). Tādēļ, pārtraucot terapiju, duloksetīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski, vismaz 2 nedēļu laikā, ņemot vērā pacientu vajadzības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiponatriēmija

YENTREVE lietošanas laikā ir aprakstīta hiponatriēmija, tostarp arī gadījumi, kad nātrija 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 pacientēm ar palielinātu hiponatriēmijas risku, piemēram, gados vecākām sievietēm, cirozes slimniece, dehidratētām pacientēm vai ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētām pacientēm.

Depresija, domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi

Lai arī YENTREVE nav indicēts depresijas ārstēšanai, tā aktīvā sastāvdaļa (duloksetīns) ir arī antidepresants. 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 dažās nedēļās vai ilgāk uzlabošanās nenotiek, pacienti ir pastiprināti jākontrolē līdz brīdim, kad ir novērojama uzlabošanās. Vispārīgā klīniskā pieredze liecina, ka atveseļošanās agrīnajās stadijās var palielināties pašnāvības risks. 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. Turklāt palielināta pašnāvnieciskas uzvedības riska iespējamība ir gados jauniem pieaugušajiem, kuri tiek ārstēti ar antidepresantiem. 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 vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas ziņots par pašnāvības domām un mēģinājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārsteim jāiedrošina pacienti ziņot par nomācošām domām vai sajūtām, kā arī par depresijas simptomiem jebkurā laikā. Ja ārstēšanas ar YENTREVE laikā pacientam tiek novērots satraukums vai depresijas simptomi, ir jāmeklē specializēta medicīniskā palīdzība, jo depresija ir nopietns medicīniskais stāvoklis. Ja tiek pieņemts lēmums uzsākt ārstēšanu ar antidepresantiem, YENTREVE lietošanu ieteicams pārtraukt pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam

YENTREVE 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. Turklāt nav ilgtermiņā apkopotas drošuma informācijas saistībā ar bērnu un pusaudžu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību.

Duloksetīnu saturoši medikamenti

Dažādām indikācijām (diabētiskās neiropatijas izraisītas sāpes, depresija, ģeneralizēta trauksme un stresa urīna nesaturēšana) duloksetīns var tikt 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 pacientēm, kas tiek ārstētas ar citām aknu bojājumu izraisošām zālēm.

Akatīzija/psihomotors nemiers

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

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

YENTREVE zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur saharozi. Pacientes ar reti sastopamajiem iedzimtajiem traucējumiem – fruktozes nepanesamību, glikozes un galaktozes malabsorbciju un saharozes-izomaltāzes nepietiekamību – šīs zāles nedrīkst lietot.

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

Vienlaicīga YENTREVE 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 YENTREVE (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 šķīstamo duloksetīna plazmas klīrensu par aptuveni 77% un palielināja AUC₀₋₁ 6 reizes. Tāpēc YENTREVE 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 YENTREVE kombinācijā ar citiem centrālas darbības zāļu līdzekļiem un 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 YENTREVE 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-hidroksilmetabolīta farmakokinētiku, un deva nav jāpielāgo. Jāievēro piesardzība, kad YENTREVE 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 steroidālie 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

Antacīdi un H2 antagonisti: YENTREVE lietošana vienlaikus ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem vai famotidīnu būtiski neietekmēja ne duloksetīna uzsūkšanās ātrumu, ne apjomu pēc 40 mg perorālas devas lietošanas.

CYP1A2 induktori: populācijas farmakokinētikas pētījumu analīze 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 vīriešu fertilitāti, un ietekme uz sieviešu fertilitāti ir novērota tikai pēc devām, kas toksiskas mātei.

Grūtniecība

Pētījumi dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos, ja duloksetīna sistēmiskās iedarbības līmenis (AUC) ir zemāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Divi lieli novērošanas pētījumi neliecina par kopumā 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.

YENTREVE grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja potenciālais ieguvums attaisno potenciālo risku auglim. Sievietēm ieteicams informēt ārstu, ja viņām iestājas grūtniecība vai viņas plāno grūtniecību terapijas laikā.

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 YENTREVE lietošana zīdīšanas periodā nav ieteicama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus. YENTREVE var izraisīt sedāciju un reiboni. Pacienti jāpastāsta, ka gadījumos, kad viņi izjūt sedāciju vai reiboni, viņiem jāizvairās veikt iespējami bīstamus darbus (piemēram, vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila apkopojums

Klīniskos pētījumos SUN un citu apakšējo urīnceļu traucējumu gadījumā ar YENTREVE ārstētām pacientēm visbiežāk novērotās blakusparādības bija slikta dūša, sausa mute, nogurums un aizcietējums. Četrus 12 nedēļu, placebo kontrolētu klīnisko pētījumu, kas veikti pacientēm ar SUN, tostarp 958 ar duloksetīnu ārstētām pacientēm un 955 ar placebo ārstētām pacientēm, datu analīze liecināja, ka novērotās blakusparādības parasti radās pirmajā terapijas nedēļā. Taču vairums šo biežāk vērojamo blakusparādību bija viegli vai vidēji smagi izteiktas un izzuda 30 dienu laikā no rašanās brīža (piemēram, slikta dūša).

b. Nevēlamo blakusparādību apkopojuma tabula

1. tabulā minētas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

1. tabula: Blakusparādības

Biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma kategorijā blakusparādības ir dotas 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>					
		Paaugstinātas jutības reakcijas	Anafilaktiska reakcija		
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>					
		Hipotireoze			
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>					
	Samazināta ēstgriba	Dehidratācija	Hiperglikēmija (īpaši ziņots diabēta pacientiem) Hiponatriēmija SIADH ⁶		
<i>Psihiskie traucējumi</i>					
	Bezmiegs Uzbudinājums Samazināta dzimumtieksme Trauksme Miega traucējumi	Bruksisms Dezorientācija Apātija Patoloģisks orgasms Dīvaini sapņi	Pašnāvnieciska uzvedība ^{5,6} Pašnāvnieciskas domas ^{5,7} Mānija ⁶ Halucinācijas Agresija un dusmas ^{4,6}		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>					
	Galvassāpes Reibonis Letarģija Miegainība Trīce Parestēzijas	Nervozitāte Uzmanības traucējumi Garšas sajūtas traucējumi Slikta miega kvalitāte	Serotonīna sindroms ⁶ Krampji ^{1,6} Miokloniski krampji Akatīzija ⁶ Psihomotors nemiers ⁶ Ekstrapiramidāli simptomi ⁶ Diskinēzija Nemierīgo kāju sindroms		
<i>Acu bojājumi</i>					
	Redzes miglošanās	Midriāze Redzes traucējumi Acs sausums	Glaukoma		
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>					
	Vertigo	Troksnis ausīs ¹ Sāpes ausīs			
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>					
		Sirdsklauves Tahikardija	Supra-ventrikulāra aritmija, galvenokārt priekškambaru mirdzēšana ⁶		Stresa kardiomiopātija (Takotsubo kardiomiopātija)

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>					
	Hipertensija ^{3,7} Pietvīkums	Sinkope ² Paaugstināts asinsspiediens ³	Hipertensīvā krīze ³ Ortostatiska hipotensija ² Perifēra salšanas sajūta		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>					
		Žāvāšanās	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	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ Gastroenterīts Stomatīts Atraugas Gastrīts Disfāģija Vēdera pūšanās Slikta elpa	Svaigu asiņu piejaukums izkārnījumiem 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 Kontakt- dermatīts Auksti sviedri Pastiprināta tendence uz zilumu veidošanos	Stīvensa- Džonsona sindroms ⁶ Angioneiro- tiska tūska ⁶ Fotosensiti- vitātes reakcijas	Ādas vaskulīts	
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>					

		Skeleta- muskulu sāpes Muskulu saspringums Muskulu spazmas Trizms	Muskulu raustīšanās		
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>					
		Apgrūtināta urinēšana Dizūrija Niktūrija Pollakiūrija Izmainīts urīna aromāts	Urīna aizture ⁶ Poliūrija Pavājināta urīna plūsma		
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>					
		Ginekoloģiska asiņošana Menopauzes simptomi	Menstruālā cikla traucējumi Galaktoreja Hiperprolak- tinēmija Pēcdzemdību asiņošana ⁶		
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>					
Nespēks	Astēnija Drebuļi	Sāpes krūtīs ⁷ Kritieni ⁸ Slikta pašsajūta Aukstuma sajūta Slāpes Savārgums Karstuma sajūta	Grūtības staigāt		
<i>Izmeklējumi</i>					
		Samazināta ķermeņa masa Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs	Paaugstināts kālija 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).

Pēc sirdsdarbības ātruma korigētais QT intervāls ar duloksetīnu ārstētām pacientēm neatšķīrās no ar placebo ārstētām pacientēm novērotā. Ar duloksetīnu un placebo ārstētām pacientēm klīniski nozīmīgas QT, PR, QRS vai QTcB mērījumu atšķirības nenovēroja.

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 tukšā dūšā. 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.

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.

Nav zināms specifisks duloksetīna 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, kā arī veikt nepieciešamo simptomātisko un uzturošo ārstēšanu. Varētu būt indicēta kuņģa skalošana, ja to veic neilgi pēc pārdozēšanas vai simptomātiskām pacientēm. Aktivētā ogle varētu noderēt uzsūkšanās mazināšanai. Duloksetīnam ir liels izkļiedes tilpums, tāpēc forsētā diurēze, hemoperfūzija un apmaiņas perfūzija diez vai būs 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 (NE) atpakaļsaistes inhibitors. Tas vāji inhibē dopamīna atpakaļsaistīšanos bez nozīmīgas afinitātes pret histamīnerģiskiem, dopamīnerģiskiem, holīnerģiskiem un adrenerģiskiem receptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos dzīvniekiem paaugstinātais 5-HT un NE līmenis muguras smadzeņu sakrālajā daļā izraisa *n. pudendus* stimulācijas pastiprināšanos urīnizvadkanāla šķērsvītrotā sfinktera muskulī, kas izpaužas ar urīnizvadkanāla tonusa paaugstināšanos tikai urinēšanas cikla uzkrāšanās fāzē. Uzska, ka līdzīgs mehānisms sievietēm izraisa spēcīgāku urīnizvadkanāla slēgšanos urīna uzkrāšanās fāzē fiziskas slodzes laikā un varētu izskaidrot duloksetīna efektivitāti sievietēm ar SUN ārstēšanā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

40 mg duloksetīna efektivitāte, lietojot to divreiz dienā SUN ārstēšanai, tikai noskaidrota četros dubultaklos, nejaušinātos, placebo kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās 1913 sievietes (22 – 83 g.v.) ar SUN; no šīm sievietēm 958 pacientes tika nejaušināti iedalītas duloksetīna lietošanai un 955 - placebo. Primārie efektivitātes rādītāji bija Nesaturēšanas epizožu biežums (NEB) (*Incontinence Episode Frequency* - IEF), kas iegūts no dienasgrāmatām, un nesaturēšanas specifiskās dzīves kvalitātes aptaujas punktu skaita (I-QOL – *Incontinence Quality of Life*).

Nesaturēšanas epizožu biežums: visos četros pētījumos ar duloksetīnu ārstēto pacientu grupā bija par 50% vai lielāka vidējā NEB samazināšanās salīdzinājumā ar pārmaiņu placebo grupā par 33%. Atšķirības tika novērotas katrā vizītē pēc 4 nedēļu (duloksetīns 54% un placebo 22%), pēc 8 nedēļu (52% un 29%) un pēc 12 nedēļu (52% un 33%) zāļu lietošanas.

Papildu pētījumā sievietēm ar smagu SUN visas atbildreakcijas pret duloksetīnu tika sasniegtas 2 nedēļu laikā.

YENTREVE efektivitāte nav vērtēta par 3 mēnešiem ilgākos placebo kontrolētos pētījumos. YENTREVE klīniskā efektivitāte salīdzinājumā ar placebo nav pierādīta sievietēm ar vieglu SUN, kas randomizētos pētījumos tika definēta kā NEB < 14 nedēļā. Šīm sievietēm YENTREVE var nesniegt nekādu labumu salīdzinājumā ar to, ko sniedz konservatīvāka biheivoriāla terapija.

Dzīves kvalitāte: Nesaturēšanas dzīves kvalitātes (*Incontinence Quality of Life*, I-QOL) aptaujas punktu skaits ar duloksetīnu ārstēto pacientu grupā salīdzinājumā ar grupu, ko ārstēja ar placebo, nozīmīgi uzlabojās (9,2 pret 5,9 punktu skaita uzlabošanās, $p < 0,001$). Izmantojot vispārējās uzlabošanās skalu (PGI), daudz vairāk duloksetīnu lietojušo sieviešu, salīdzinot ar sievietēm, kuras lietoja placebo (64,6% pret 50,1%, $p < 0,001$), uzskatīja, ka viņu stresa nesaturēšanas simptomi ārstēšanas laikā mazinājās.

YENTREVE un iepriekšēja ķirurģiska nesaturēšanas ārstēšana: ir neliels skaits datu, kas liecina, ka YENTREVE klīniskais iedarbīgums pacientēm ar stresa urīna nesaturēšanu, kurām iepriekš veikta ķirurģiska ārstēšana, nav mazāks.

YENTREVE un iegurņa pamatnes muskuļu nostiprināšana (Pelvic Floor Muscle Training (PFMT)): 12 nedēļu maskētā, randomizētā, kontrolētā pētījumā YENTREVE lietošanas gadījumā novērota izteiktāka NEB samazināšanās nekā lietojot vai nu tikai placebo, vai tikai PFMT. Kombinēta terapija (duloksetīns + PFMT) radīja izteiktāku uzlabošanos, vērtējot gan pēc pamperu lietošanas, gan pēc stāvoklim specifiskās dzīves kvalitātes raksturlielumiem, nekā tikai YENTREVE vai tikai PFMT lietošana.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par YENTREVE visās pediatriskās populācijas apakšgrupās, ārstējot diabētiskas neiropatiskas sāpes. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Duloksetīnu lieto viena enantiomēra veidā. Duloksetīnu ekstensīvi metabolizē oksidatīvi enzīmi (CYP1A2 un polimorfiskais CYP2D6), kam seko konjugācija. Duloksetīna farmakokinētika dažādiem cilvēkiem ir stipri atšķirīga (visumā 50 – 60%) – galvenokārt dzimuma, vecuma, smēķēšanas statusa un CYP2D6 metabolizēšanas statusa dēļ.

Uzsūkšanās: duloksetīns pēc iekšķīgas lietošanas labi uzsūcas, tā C_{max} tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas. Duloksetīna absolūtā bioloģiskā pieejamība variē no 32% līdz 80% (vidēji 50%; N=8 subjekti). Uzturs aizkavē maksimālās koncentrācijas sasniegšanu no 6 līdz 10 stundām un tas minimāli mazina uzsūkšanās apjomu (par aptuveni 11%).

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

Biotransformācija: duloksetīns tiek ekstensīvi metabolizēts, un metabolīti tiek izvadīti galvenokārt urīnā. Divu galveno metabolītu – 4-hidroksiduloksetīna glikuronīda konjugātu un 5-hidroksi,6-metoksiduloksetīna sulfāta konjugātu – veidošanos katalizē CYP2D6 un CYP1A2. Ņemot vērā *in vitro* pētījumu rezultātus, duloksetīna cirkulējošie metabolīti tiek uzskatīti par farmakoloģiski neaktīviem. Duloksetīna farmakokinētika pacientēm, kuras ir vājas metabolizētājas attiecībā pret CYP2D6, nav specifiski pētīta. Ierobežots datu apjoms liecina, ka duloksetīna līmenis plazmā šīm pacientēm ir augstāks.

Eliminācija: duloksetīna eliminācijas pusperiods pēc perorālas devas lietošanas 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 lietošanas duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss variē no 33 līdz 261 l/h (vidēji 101 l/h).

Īpašas pacientu grupas

Vecums: jaunākām un vecākām sievietēm (≥ 65 g.v.) atklātas farmakokinētikas atšķirības (gados vecākām sievietēm AUC ir lielāks par aptuveni 25% un pusperiods ir garāks par aptuveni 25%), lai gan šo pārmaiņu izteiktība nav tik liela, lai attaisnotu devas pielāgošanas nepieciešamību.

Nieru darbības traucējumi: pacientēm ar terminālu nieru slimību (TNS), kurām tiek veikta dialīze, ir 2 reizes augstāki duloksetīna C_{max} un AUC raksturlielumi nekā veselām sievietēm. Ir maz datu par duloksetīna farmakokinētiku pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

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

Sievietes bērna zīdīšanas 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 µg dienā. Zīdīšana neietekmēja duloksetīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Duloksetīns nebija genotoksisks standarta testu sērijā un nebija kancerogēnisks žurkām. Kancerogenitātes pētījumā žurkām konstatēja vairākkodolu šūnas aknās, bet citu histopatoloģisku pārmaiņu nebija. Patoloģijas rašanās mehānisms un klīniskā nozīme nav zināma.

Peļu mātītēm, kas saņēma duloksetīnu 2 gadus, biežāk konstatēja hepatocelulāras adenomas un karcinomas, taču lietojot tikai lielāko devu (144 mg/kg dienā), taču to uzskatīja par sekundāru aknu mikrosomālo enzīmu indukcijai. Šo peļu datu atbilstība cilvēkam nav zināma. Žurku mātītēm, kas saņēma duloksetīnu pirms pārošanās, tās laikā un grūsnības sākumā, novēroja samazinātu barības patēriņu un ķermeņa masu mātītei, pārošanās cikla pārtraukumu, samazinātus dzīvi dzimušo mazuļu raksturlielumus un mazuļu izdzīvošanu, kā arī pēcnācēju augšanas aizturi, ja sistēmiskās iedarbības līmenis nebija augstāks par maksimālo klīnisko iedarbību (AUC). Embriotoksicitātes pētījumā trušiem biežāk novēroja kardiovaskulāras un skeleta malformācijas, ja sistēmiskās iedarbības līmenis nepārsniedza maksimālo klīnisko iedarbību (AUC). Citā pētījumā, kurā pārbaudīja dažādu duloksetīna sāļu lielāku devu, malformācijas nekonstatēja. Pre/postnatālās toksicitātes pētījumā žurkām duloksetīns izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz pēcnācēju izturēšanos, ja sistēmiskās iedarbības līmenis nepārsniedza maksimālo klīnisko iedarbību (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 blakusparādības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

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

Kapsulas apvalks

YENTREVE 20 mg

Želatīns
Nātrija laurilsulfāts
Titāna dioksīds (E171)
Indigokarmīns (E132)
Melnā pārtikas tinte

Melnā pārtikas tinte:

Sintētiskais melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols
Šellaks

YENTREVE 40 mg

Želatīns
Nātrija laurilsulfāts
Titāna dioksīds (E171)

Indigokarmīns (E132)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnā pārtikas tinte

Melnā pārtikas tinte:
Sintētiskais melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols
Šellaks

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 (PVC), polietilēna (PE) un polihlortrifluoretilēna (PHTFE) blisteri, kas pārklāti ar alumīnija foliju.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg ir paciņās pa 28, 56 un 98 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg ir paciņās pa 28, 56, 98 un 140 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām un vairāku kastīšu iepakojumos, kuros ir 196 (2 iepakojumi ar 98) 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/1/04/280/001
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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 11. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 24. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) 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 SA
Avenida de la Industria No 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 DROŠU UN EFEKTĪVU 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 atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts 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

KASTĪTE 40 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠAJĀM CIETAJĀM KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YENTREVE 40 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas.
duloxetine

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

Katra kapsula satur 40 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
140 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/1/04/280/002 (28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/280/003 (56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/280/004 (98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/280/005 (140 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

YENTREVE 40 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

**40 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA
IEKŠĒJĀ KASTĪTE (BEZ *BLUE BOX*)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YENTREVE 40 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine

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

Katra kapsula satur 40 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nedrīkst pārdot 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 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/1/04/280/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

YENTREVE 40 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**40 MG ZARNĀS ŠĶĪSTOŠO CIETO KAPSULU VAIRĀKU KASTĪŠU ĀRĒJAIS
IEPAKOJUMS (IETVEROT *BLUE BOX*)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YENTREVE 40 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas.
duloxetine

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

Katra kapsula satur 40 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (2 kastītes pa 98 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām)

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 oriģinālā 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/1/04/280/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

YENTREVE 40 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

(40 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YENTREVE 40 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**KASTĪTE 20 mg ZARNĀS ŠĶĪSTOŠAJĀM CIETAJĀM KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

YENTREVE 20 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas.
duloxetine

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

Katra kapsula satur 20 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi.
papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 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/1/04/280/001 (56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/280/007 (28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

EU/1/04/280/008 (98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

YENTREVE 20 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
(20 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

YENTREVE 20 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

YENTREVE 40 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

YENTREVE 20 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetine (hidrohlorīda veidā)

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

- Saglabājiet 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.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir YENTREVE un kādam nolūkam to lieto

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

YENTREVE ir iekšķīgi lietojamas zāles stresa urīna nesaturēšanas (SUN) ārstēšanai sievietēm.

Stresa urīna nesaturēšana ir medicīnisks traucējums, kad pacientei nejauši sākas urinēšana vai noplūst urīns fiziskas piepūles vai kādas darbības laikā, piemēram, smeļoties, klepojot, šķaudot, ceļot smagumu vai sportojot.

Uzskata, ka YENTREVE darbojas, palielinot to muskuļu spēku, kas aiztur urīnu, kad Jūs smeļaties, šķaudāt vai veicat fiziskus vingrinājumus.

YENTREVE efektivitāte palielinās, to apvienojot ar treniņu programmu, ko sauc par iegurņa pamatnes muskulatūras nostiprināšanu (IPMN).

2. Kas Jums jāzina pirms YENTREVE lietošanas

NELIETOJIET YENTREVE, ja:

- Jums ir alerģija pret duloksetīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- Jums ir aknu slimība,
- Jums ir smaga nieru slimība,
- lietojat vai pēdējo 14 dienu laikā esat lietojusi citas zāles, ko sauc par monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) (skatīt "Citas zāles un YENTREVE"),
- lietojat fluvoksamīnu, kuru parasti lieto depresijas ārstēšanai, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu, ko lieto dažu infekciju ārstēšanai.

Aprunājieties ar ārstu, ja Jums ir augsts asinsspiediens vai sirds slimība. Ārsts pateiks, vai Jūs drīkstat lietot YENTREVE.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tālāk minēti gadījumi, kad YENTREVE varētu nebūt Jums piemērots. Pirms YENTREVE lietošanas aprunājieties ar ārstu, ja:

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

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

Ar ārstu Jums jāsazinās arī šādā gadījumā:

Ja Jums rodas šādas pazīmes un simptomi – nemiers, halucinācijas, koordinācijas zudums, ātra sirdsdarbība, paaugstināta ķermeņa temperatūra, straujas asinsspiediena izmaiņas, 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 YENTREVE (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 nemiera saasinājums.

Lai gan YENTREVE nav indicēts depresijas ārstēšanai, tā aktīvā viela (duloksetīns) tiek lietota arī kā antidepresants. Ja Jums ir depresija un/vai nemiers, Jums bieži 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.

Jūs varētu domāt šādi ja:

- Jums iepriekš ir bijušas domas par pašnāvību vai ļaunuma nodarīšanu sev.
- Jūs esat jauniets. 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 jebkurā brīdī rodas domas par ļaunuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Jūs varat pastāstīt radniekam vai tuvam draugam, ka Jums ir depresija vai nemiers, un iedot viņiem izlasīt šo lietošanas instrukciju. Jūs varat palūgt viņiem pateikt, vai Jūsu depresija vai nemiers saasinās, kā arī vai viņus uztrauc izmaiņas Jūsu uzvedībā.

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam

YENTREVE nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam. Jums būtu jāzina, ka pacientiem līdz 18 gadu vecumam lietojot šīs grupas zāles ir paaugstināts šādu blakusparādību risks, kā pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāra

izturēšanās un dusmas). Nav ilgtermiņā apkopotas drošuma informācijas saistībā ar bērnu un pusaudžu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību.

Citas zāles un YENTREVE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojusi vai varētu lietot.

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

- diabētiskās neiropatijas izraisītas sāpes, depresija, nemiers un urīna nesaturēšana.

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

Ārstam ir jāizlemj, vai Jūs drīkstat lietot YENTREVE kopā ar citām zālēm. **Nesāciet un nepārtrauciet citu zāļu lietošanu, tostarp tādu, ko esat iegādājusies bez receptes, kā arī ārstniecības augu preparātu lietošanu, pirms neesat konsultējusies ar ārstu.**

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādu no sekojošiem preparātiem:

Monoamīnoksīdāzes inhibitori (MAOI): Jūs nedrīkstat lietot YENTREVE, ja lietojat vai nesat, pēdējo 14 dienu laikā, lietojāt antidepresantu-monoamīnoksīdāzes inhibitoru (MAOI). MAOI inhibitoru piemēri ir moklobemīds (antidepresants) un linezolīds (antibiotika). Lietojot MAOI kopā ar daudzām recepšu zālēm, tostarp YENTREVE, var rasties nopietnas un pat dzīvību apdraudošas blakusparādības. YENTREVE drīkst lietot vismaz 14 dienas pēc MAOI lietošanas pārtraukšanas. MAOI drīkst lietot vismaz 5 dienas pēc YENTREVE lietošanas pārtraukšanas.

Zāles, kas izraisa miegainību: tās ir ārsta izrakstītās zāles, tajā skaitā, benzodiazepīni, spēcīgi pretsāpju līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi, fenobarbitāls un sedatīvie prethistamīna līdzekļi.

Zāles, kas paaugstina serotonīna līmeni: triptāni, tramadols, triptofāns, daži antidepresanti - SSAI (piemēram, paroksetīns un fluoksetīns), SNAI (piemēram, venlafaksīns), tricikliskie antidepresanti (piemēram, klomipramīns, amitriptilīns) petidīns, divšķautņu asinszāle un MAOI inhibitori (piemēram, moklobemīds un linezolīds). Šīs zāles palielina blakusparādību rašanās iespējamību. Ja Jums rodas neparasti simptomi, lietojot kādas no šīm zālēm kopā ar YENTREVE, Jums ir jādodas pie ārsta.

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

YENTREVE kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

YENTREVE drīkst lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi. YENTREVE lietošanas laikā Jums jāievēro papildu piesardzība, ja dzerat alkoholiskus dzērienus.

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.

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību YENTREVE lietošanas laikā. Jūs drīkstat lietot YENTREVE tikai pēc iespējamo ieguvumu un iespējamo risku Jūsu nedzimušajam bērnam apspriešanas ar ārstu.
- Pārliedzinieties, ka Jūsu vecmāte un/vai ārsts zina, ka lietojat YENTREVE. 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 YENTREVE 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 YENTREVE 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 YENTREVE lietošanu pirmajos trijos grūtniecības mēnešos neliecina par palielinātu kopējo iedzimtu patoloģiju risku bērnam. Ja YENTREVE lieto grūtniecības otrajā pusē, var būt palielināts bērna priekšlaicīgas dzimšanas risks (6 papildu gadījumi, kad bērns dzimis priekšlaicīgi, uz katrām 100 sievietēm, kuras lieto YENTREVE grūtniecības otrajā pusē), galvenokārt starp grūtniecības 35. un 36. nedēļu.
- Pasakiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. YENTREVE lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lietojot YENTREVE varat justies miegains vai apjukusi. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiat nekādus mehānismus vai iekārtas, līdz neesat uzzinājusi, kā YENTREVE Jūs ietekmē.

YENTREVE satur saharozi

Ja ārsts Jums teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība, pirms šo zāļu lietošanas aprunājieties ar ārstu.

YENTREVE satur nātriju

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

3. Kā lietot YENTREVE

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

YENTREVE jālieto iekšķīgi. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Ieteicamā YENTREVE deva ir 40 mg divas reizes dienā (no rīta un vēlā pēcpusdienā/vakarā). Jūsu ārsts var uzsākt ārstēšanu ar 20 mg divas reizes dienā divas nedēļas un pēc tam palielināt devu līdz 40 mg divas reizes dienā.

Lai Jūs vieglāk varētu atcerēties par YENTREVE lietošanu, lietojiet to katru dienu vienā laikā.

Nepārtrauciet YENTREVE lietošanu 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 lietojusi YENTREVE vairāk nekā noteikts

Ja esat ieņēmusi vairāk YENTREVE nekā ārsts Jums parakstījis, nekavējoties zvaniet savam 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 aizmirsusi lietot YENTREVE

Ja esat aizmirsusi lietot devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja ir pienācis jau nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet tikai vienu devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nelietojiet vienā dienā vairāk YENTREVE nekā Jums parakstīts.

Ja pārtraucat lietot YENTREVE

NEPĀRTRAUCIET kapsulu lietošanu bez ārsta norādījuma, pat ja jūtaties labāk. Ja ārsts uzskata, ka YENTREVE Jums vairs nav nepieciešams, viņš lūgs Jums samazināt devu 2 nedēļu laikā.

Dažām pacientēm, kuras pēkšņi pārtraukušas YENTREVE lietošanu pēc vairāk nekā 1 nedēļu ilgās terapijas,

- bijis 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 dažu dienu laikā, taču, ja Jums tie traucē, Jums ir jālūdz padoms ārstam.

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

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šie traucējumi parasti ir viegli izteikti un bieži pēc neilga laika izzūd.

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

- nelabums (slikta dūša), sausa mute, aizcietējums
- nogurums.

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

- ēstgribas trūkums
- miega traucējumi, trauksmes sajūta, pavājināta dzimumtieksme, nemiers, neparasti sapņi
- galvassāpes, reibonis, gausums, miegainība, trīce, nejutīgums, ieskaitot ādas nejutīgumu, durstošu vai tirpšanas sajūtu ādā
- redzes miglošanās
- reibonis vai “galvas griešanās” sajūta (vertigo)
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums
- caureja, sāpes vēderā, slikta dūša (vemšana), grēmas vai gremošanas traucējumi
- pastiprināta svīšana
- vājums, drebuļi.

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

- rīkles iekaisums, kas izraisa balss aizsmakumu
- alerģiskas reakcijas
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas pieaugumu
- dehidratācija
- zobu griešana vai sakošana, dezorientācijas sajūta, motivācijas trūkums, grūtības vai nespēja sajūst orgasmu, dīvaini sapņi
- nervozitāte, apgrūtināta koncentrēšanās, garšas sajūtas izmaiņas, neapmierinoša miega kvalitāte
- palielinātas zīlītes (acu tumšā vidusdaļa), redzes traucējumi, acs sausuma sajūta
- trokšņi ausīs (skaņas ausīs, ja tuvumā nav ārēju skaņas avotu), sāpes ausīs
- jūtamas sirdsklauves krūšu kurvī, ātra un/vai neregulāra sirdsdarbība

- ģībonis
- pastiprināta žāvēšanās
- vemšana ar asinīm vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi (fēces), gastroenterīts, mutes dobuma iekaisums, atraugas, apgrūtināta rīšana, vēdera pūšanās, slikta elpa
- aknu iekaisums, kas var izraisīt vēdersāpes un ādas vai acu baltumu dzelti
- niezoši izsitumi, svīšana naktī, nātrene, auksti sviedri, pastiprināta nosliece uz asinsizplūdumiem
- muskuļu sāpes, muskuļu saspringums, muskuļu spazmas, žokļa muskuļu kontrakcijas
- apgrūtināta urinēšanas uzsākšana, sāpīga urinēšana, urinēšana naktī, bieža urinēšana, izmainīts urīna aromāts
- patoloģiska asiņošana no maksts, menopauzes simptomi
- sāpes krūtīs, salšanas sajūta, slāpes, karstuma sajūta
- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas pieaugums
- YENTREVE 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
- zems nātrija 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, pašnāvnieciskas domas, 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, pēkšņas neapzinātas muskuļu spazmas vai raustīšanās, nemiera sajūta vai nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, nespēja kontrolēt kustības t.i., koordinācijas trūkums vai neapzinātas muskuļu kustības, nemierīgo kāju sindroms
- paaugstināts spiediens acī (glaukoma)
- reibonis, apreibuma sajūta vai samaņas zudums pieceloties, roku un/vai kāju pirkstu salšana
- rīkles aizžņaugšanas sajūta, deguna asiņošana
- klepus, sēkšana un elpas trūkums, kas var būt vienlaikus ar paaugstinātu temperatūru
- koši sarkanu asiņu piejaukums izkārnījumos, 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), jūtīgums pret saules gaismu
- muskuļu raustīšanās
- apgrūtināta vai neiespējama urīna nolaīšana, nepieciešamība biežāk urinēt vai urīna plūsmas pavājināšanās
- menstruālā cikla traucējumi, tostarp stipra, sāpīga, neregulāra vai paildzināta menstruālā asiņošana, neparasti viegla vai iztrūkstoša menstruālā asiņošana, piena patoloģiska veidošanās krūtīs
- pārmērīga maksts asiņošana uzreiz pēc dzemdībām (pēcdzemdību asiņošana)
- kritieni (galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem), gaitas traucējumi

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 jebkurām iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī tieši ziņot par blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā aprakstīto ziņošanas sistēmu**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt YENTREVE

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. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko YENTREVE satur

Aktīvā viela ir duloksetīns.

Katra kapsula satur 20 vai 40 mg duloksetīna (hidrohlorīda veidā)

Citas sastāvdaļas

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

Kapsulas apvalks: želatīns, nātrija laurilsulfāts, titāna dioksīds (E171), indigokarmīns (E132), sarkanais dzelzs oksīds un dzeltenais dzelzs oksīds, pārtikas melnā tinte.

Pārtikas melnā tinte: sintētiskais melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, šellaks.

YENTREVE ārējais izskats un iepakojums

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

YENTREVE ir ar 2 atšķirīgiem aktīvās vielas daudzumiem: 20 mg un 40 mg.

40 mg kapsulas ir oranžas un zilas, un uz tām ir uzdrukāts ‘40 mg’ un kods ‘9545’.

20 mg kapsulas ir zilas, un uz tām ir uzdrukāts ‘20 mg’ un kods ‘9544’.

YENTREVE 40 mg iepakojumā ir 28, 56, 98, 140 vai 196 (2 x 98) kapsulas.

YENTREVE 20 mg iepakojumā ir 28, 56 vai 98 kapsulas.

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 6025800

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

Spaly Bioquimica, 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 21 412 66 00

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 8545 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) 1661 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.