

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YENTREVE 20 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

YENTREVE 40 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

YENTREVE 20 mg

Всяка капсула съдържа 20 mg дулоксетин (duloxetine) (като хидрохлорид).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула може да съдържа до 37 mg захароза.

YENTREVE 40 mg

Всяка капсула съдържа 40 mg дулоксетин (duloxetine) (като хидрохлорид).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула може да съдържа до 74 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда стомашно-устойчива капсула.

YENTREVE 20 mg

Непрозрачно синьо тяло, върху което е напечатено '20mg' и непрозрачно синьо капаче с надпис '9544' върху него.

YENTREVE 40 mg

Непрозрачно оранжево тяло, върху което е напечатено '40mg' и непрозрачно синьо капаче с надпис '9545' върху него.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

YENTREVE е показан за лечение на умерена до тежка стрес инконтиненция на урината (СИУ) при жени.

YENTREVE е показан при възрастни.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза YENTREVE е 40 mg два пъти дневно, независимо от храненето. След 2-4 седмици лечение, пациентите трябва да бъдат прегледани отново, за да се прецени ползата и поносимостта на лечението. При някои пациенти може да има полза при започване на лечението с доза от 20 mg два пъти дневно за две седмици, преди повишаване на дозата до препоръчаната доза от 40 mg два пъти дневно. Рязкото повишаване на дозата може да намали, но не и да елиминира риска от гадене и замаяност.

Въпреки това, има ограничени данни в подкрепа на ефективността на YENTREVE 20 mg два пъти дневно.

Ефективността на YENTREVE не е проучвана за повече от 3 месеца, в плацебо контролирани проучвания. Ползата от лечението трябва да бъде редовно преоценявана.

Комбинирането на YENTREVE с програма за трениране на мускулатурата на таза (PFMT) може да бъде по-ефективно от самостоятелното лечение. Препоръчва се преценяване на възможността за комбиниране на лечението с трениране на мускулатурата на таза.

Чернодробно увреждане

YENTREVE не трябва да се прилага при жени с чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вижте точка 4.3 и точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция (креатининов клирънс 30 до 80 ml/min). YENTREVE не трябва да се употребява при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min); вижте точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дулоксетин за лечение на стрес инконтиненция на урината не са изследвани. Липсват данни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Необходимо е внимание при лечението на пациенти в старческа възраст.

Прекъсване на лечението

Трябва да се избягва рязкото прекъсване. При прекъсване на лечението с YENTREVE дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко една до две седмици, за да се намали риска от реакции на отнемане (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Ако след намаляване на дозата или при прекъсване на лечението се появяват симптоми на непоносимост трябва да се има предвид подновяване на назначената преди това доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но по-последователно.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Чернодробно заболяване, водещо до чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

YENTREVE не трябва да се прилага в комбинация с неселективни, необратими инхибитори на моноаминооксидазата - MAO-инхибитори (вж. точка 4.5).

YENTREVE не трябва да се прилага в комбинация с инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин, ципрофлоксацин или еноксацин, тъй като подобно комбиниране води до повишаване на плазмените концентрации на дулоксетин (вж. точка 4.5).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точка 4.4).

Започване на лечение с YENTREVE е противопоказано при пациенти с неконтролирана хипертония поради потенциален риск от хипертонична криза, което би застало пациентите (вж. точка 4.4 и точка 4.8)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мания и припадъци

YENTREVE трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания или с диагноза биполарно разстройство и/или припадъци.

Серотонинов синдром / невролептичен малигнен синдром

Както при лечение с други серотонинергични лекарствени средства, така и при лечение с дулоксетин може да настъпи серотонинов синдром или невролептичен малигнен синдром (НМС) – едно възможно животозастрашаващо състояние, особено при едновременно употреба на други серотонинергични лекарствени средства (включително SSRIs, SNRIs, трициклични антидепресанти или триптани), с лекарствени средства, които нарушават метаболизма на серотонина, като МАО-инхибитори, или с антипсихотични лекарствени средства или други допаминови антагонисти, което може да повлияе на серотонинергичните невротрансмитерни системи (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симптоми на серотониновия синдром може да са промени в психичния статус (напр., възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр., тахикардия, колебания на кръвното налягане, хипертермия), нервни-мускулни нарушения (напр., хиперрефлексия, липса на координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр., гадене, повръщане, диария). Серотониновият синдром в най-тежката си форма може да наподобява НМС, който включва хипертермия, мускулна ригидност, повишени нива на серумна креатин киназа, автономна нестабилност с възможна бърза флукуация на жизнените показатели и промени в психичното състояние.

Ако едновременно лечение с дулоксетин и други серотонинергични лекарствени средства/невролептици, които могат да повлияят на серотонинергичните и/или допаминергичните невротрансмитерни системи, е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите, особено при започване на лечението и повишаването на дозата.

Жълт кантарион

Нежеланите реакции може да са по-чести при едновременното приложение на YENTREVE и растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Мидриаза

Съобщавана е мидриaza, свързана с дулоксетин, затова предписването на дулоксетин на пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с повишен риск от остра тясногълна глаукома трябва да става с внимание.

Кръвно налягане и сърдечна честота

При някои пациенти дулоксетин се свързва с повишаване на артериалното налягане и клинично значима хипертония. Това може да се дължи на норадренергичния ефект на дулоксетин. Докладвани са случаи на хипертонични кризи, особено при пациенти с установена хипертония. Затова при пациентите с установена хипертония и/или друго сърдечно заболяване, се препоръчва проследяване на кръвното налягане, по време на първия месец лечение. Дулоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти, чието състояние може да се влоши от повишаване на сърдечната честота или от повишаване на кръвното налягане. Дулоксетин трябва да се прилага внимателно и с лекарствени продукти, които могат да нарушат неговия метаболизъм (вж. точка 4.5). При пациенти с постоянно повишено кръвно налягане поради прием на дулоксетин трябва да се обсъди понижаване на дозата или постепенно прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). При пациенти с неконтролирана хипертония не трябва да се започва лечение с дулоксетин (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Повишени плазмени концентрации на дулоксетин са наблюдавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане, подложени на хемодиализа (креатининов клирънс <30 ml/min). За пациенти с тежко бъбречно увреждане вижте точка 4.3. За информация по отношение на пациентите с лека до умерена бъбречна дисфункция вижте точка 4.2.

Кръвоизливи

Има съобщения за аномални кръвотечения, като екхимози, пурпура и стомашно-чревно кървене с инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и инхибиторите на обратното захващане на серотонин/норадреналин (SNRIs), включително дулоксетин. Дулоксетин може да повиши риска от послеродово кръвотечение (вж. точка 4.6). Препоръчва се внимание при пациентите, приемащи антикоагуланти и/или лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите (напр., НСПВС или ацетилсалицилова киселина - АСК), както и при пациенти с известна тенденция към кървене.

Прекъсване на лечението

Симптомите на отнемане са чести при прекъсване на лечението, особено в случаите, когато прекъсването се извършва рязко (вж. точка 4.8). В клинично проучване нежелани събития, наблюдавани при рязко прекъсване на лечението са докладвани при около 44% от пациентите лекувани с YENTREVE и при 24% от пациентите приемали плацебо.

Рискът от симптоми на отнемане, наблюдавани при SSRI's и SRNI's може би зависи от множество фактори, включително продължителността и дозировката на лечението и степента на намаляване на дозата. Най-често наблюдаваните реакции са посочени в точка 4.8. Обикновено, тези симптоми са леки до умерени, въпреки, че при някои от пациентите те може да бъдат тежки по интензивност. Те обикновено възникват в рамките на първите няколко дни от преустановяването на лечението, но са докладвани и редки случаи на такива симптоми при пациенти, пропуснали доза по невнимание. Като цяло, тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено преминават в рамките на 2 седмици, но при някои индивиди, те може да са налице по-дълго (2-3 месеца и повече). Ето защо, се препоръчва постепенно намаляване на дозата на дулоксетин при преустановяване на лечението в рамките на не по-малко от 2 седмици, в зависимост от потребностите на пациента (вж. точка 4.2).

Хипонатриемия

При прилагане на YENTREVE е съобщавана хипонатриемия е съобщавана включително случаи със серумен натрий по-нисък от 110 mmol/l. Хипонатриемията може да се дължи на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС). Повечето случаи на хипонатриемия са съобщавани при пациенти в старческа възраст, особено в комбинация със скорошна анамнеза за или наличие на състояние, предразполагащо към промени във водния баланс. Необходимо е внимание при пациентите с повишен риск от хипонатриемия; като такива в старческа възраст, пациенти с цироза, дехидратирани пациенти или пациенти на лечение с диуретици.

Депресия, суицидни мисли и поведение

Въпреки, че YENTREVE не е показан за лечение на депресия, неговото активно вещество (дулоксетин) присъства също в списъка като лекарствен продукт – антидепресант. Депресията е свързана с увеличен риск от мисли за самоубийство, самонараняване или самоубийство (суицид-свързани събития). Този риск персистира, докато настъпи значителна ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи по време на първите няколко или повече седмици на лечението, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно до настъпване на такова подобрение. Всеобщ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да нарастне в ранните етапи на възстановяване. Пациенти с анамнеза за суицид-свързани събития или такива, проявяващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението, е извесно, че са с по-висок риск от суицидни мисли или суицидно поведение и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Мета-анализ от плацебо контролирани клинични изпитвания с лекарствени продукти - антидепресанти при психични заболявания показва

увеличен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст.

Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечението с дулоксетин или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да насърчават пациентите да съобщават за всички мрачни мисли или чувства или депресивни симптоми по всяко време. Ако по време на лечението с YENTREVE, пациента стане тревожен или развие симптоми на депресия, е необходима специализирана медицинска консултация, тъй като депресията е сериозно медицинско състояние. Ако се вземе решение за започване на лечение с антидепресанти, се препоръчва постепенно преустановяване приема на YENTREVE (вж. точка 4.2).

Употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст

YENTREVE не трябва да се използва за лечение на деца и юноши под 18-годишна възраст. Суицидно поведение (като опити и мисли за самоубийство) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв), са наблюдавани по-често в клинични проучвания при деца и юноши лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези приемали плацебо. Ако, въз основа на клинична нужда, независимо от това се вземе решение за лечение, пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за поява на суицидни симптоми. В допълнение, при деца и юноши липсват дългосрочни проучвания за безопасност по отношение на растежа и съзряването, както и когнитивното развитие и поведение.

Лекарствени продукти, съдържащи дулоксетин

Дулоксетин се използва под различни търговски марки за няколко показания (лечение на диабетна невропатна болка, голямо депресивно разстройство, генерализирано тревожно разстройство и уринна стрес инконтиненция). Трябва да се избягва употребата на повече от един от тези продукти.

Хепатит/повишени чернодробни ензими

Съобщавани са случаи на чернодробно увреждане, включително значително повишение на чернодробните ензими (>10 пъти горната граница на нормата), хепатит и жълтеница, с дулоксетин (вж. точка 4.8). Повечето от тях настъпват по време на първите месеци лечение. Характерът на чернодробното увреждане е предимно хепатоцелуларен. Дулоксетин трябва да се използва с внимание при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, свързвани с увреждане на черния дроб.

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на дулоксетин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се с субективно неприятно или изтощително безпокойство и нужда от често движение, съпроводена от неспособност за седене и стоене на едно място. Това е по-вероятно да се прояви в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които получават тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRIs.

Захароза

YENTREVE твърди стомашно-устойчиви капсули съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми, като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори): Поради риск от серотонинов синдром, дулоксетин не трябва да се прилага в комбинация с неселективни необратими инхибитори на моно-амино оксидазата (MAO-инхибитори), или в рамките на най-малко 14 дни от преустановяване на лечението с даден MAO-инхибитор. Въз основа на елиминационния полуживот на дулоксетин, е необходимо да изминат най-малко 5 дни след спиране на YENTREVE преди започване на употребата на определен MAO-инхибитор (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременната употреба на YENTREVE със селективни обратими MAO-инхибитори, като моклобемид (вж. точка 4.4). Антибиотикът линезолид е обратим неселективен MAO-инхибитор и не трябва да се дава на пациенти, лекувани с YENTREVE (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP1A2: Тъй като CYP1A2 е включен в метаболизма на дулоксетин, едновременното приложение на YENTREVE с мощни инхибитори на CYP1A2, обикновено води до по-високи концентрации на дулоксетин. Флувоксамин (100 mg веднъж дневно), който е мощен инхибитор на CYP1A2, намалява привидния плазмен клирънс на дулоксетин с около 77% и повишава AUC₀₋₆ 6 пъти. Ето защо, YENTREVE не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP1A2, като флувоксамин (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти, действащи върху ЦНС: Препоръчва се повишено внимание при приема на YENTREVE в комбинация с други, действащи върху централната нервна система лекарствени продукти или субстанции, включително алкохол и седативни лекарствени продукти (бензодиазепини, морфиномиметици, антипсихотици, фенobarбитал, седативни антихистамини).

Серотонинергични лекарствени средства: В редки случаи, е съобщавано за появата на серотонинов синдром при пациенти, които приемат SSRIs/SNRIs едновременно със серотонинергични лекарствени средства. Препоръчва се повишено внимание, ако YENTREVE се използва едновременно със серотонинергични лекарствени средства като SSRIs, SNRIs, трициклически антидепресанти като кломипрамин или амитриптилин, MAO-инхибитори, като моклобемид или линезолид, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или триптани, трамадол, петидин и триптофан (вж. точка 4.4).

Ефекти на дулоксетин върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP1A2: В клинично проучване, фармакокинетичните свойства на теофилин, който е субстрат на CYP1A2, не са се повлияли значително от едновременното приложение на дулоксетин (60 mg два пъти дневно).

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6: Дулоксетин е умерен инхибитор на CYP2D6. Когато дулоксетин се прилага в доза от 60 mg два пъти дневно с единична доза дезипрамин, CYP2D6 субстрат, AUC на дезипрамин се увеличава 3 пъти. Съвместното приложение на дулоксетин (40 mg два пъти дневно) повишава равновесната AUC на толтеродин (2 mg два пъти дневно) със 71 %, без да повлиява фармакокинетичните свойства на неговия активен 5-хидроксил метаболит, поради което не се препоръчва промяна на дозата. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на YENTREVE с лекарствени продукти, метаболизиращи се предимно чрез CYP2D6 (рисперидон, трициклически антидепресанти [ТЦАД] като нортриптилин, амитриптилин и имипрамин) особено ако те имат тесен терапевтичен индекс (като флекаинид, пропafenон и метропролол).

Перорални контрацептиви и други стероидни препарати: Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че дулоксетин не води до каталитично активиране на CYP3A. Специфични *in vivo* проучвания върху лекарствените взаимодействия не са провеждани.

Антикоагуланти и антиагреганти: Изисква се повишено внимание, когато дулоксетин се комбинира с перорални антикоагуланти или антиагреганти поради потенциален риск от кървене, което може да се обясни с фармакодинамично взаимодействие. Освен това е съобщавано повишаване на стойностите на INR, когато на пациенти, лекувани с варфарин, се прилага едновременно дулоксетин. Все пак, едновременното прилагане на дулоксетин и варфарин на здрави доброволци, като част от клинично фармакологично проучване, при стационарно състояние не води до клинично значима промяна в INR спрямо изходното ниво или във фармакокинетиката на R- или S- варфарин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дулоксетин

Антиацидни лекарства и H₂ антагонисти: Съвместното приложение на дулоксетин с антиациди, съдържащи алуминий и магнезий, или на дулоксетин с фамотидин, няма значим ефект върху скоростта или степента на резорбция на дулоксетин след приложение на доза от 40 mg перорално.

Индуктори на CYP1A2: Популационни фармакокинетични анализи показват, че пушачите имат почти 50% по-ниски плазмени концентрации на дулоксетин, в сравнение с непушачите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

В проучвания при животни дулоксетин няма ефект върху фертилитета при мъже, а ефектите при жени очевидно са само в дози, които причиняват токсичност за майката.

Бременност

Проучвания с животни показват, репродуктивна токсичност при нива на системна експозиция (AUC) на дулоксетин по-ниски от максималната клинична експозиция (вж. точка 5.3).

Две големи обсервационни проучвания (едно от САЩ, включващо 2500 бременни, с експозиция на дулоксетин през първия триместър, и едно от ЕС, включващо 1500 бременни, с експозиция на дулоксетин през първия триместър) не предполагат общ повишен риск от големи вродени малформации. Анализът на конкретни малформации, като сърдечни малформации, показва неубедителни резултати.

В проучването от ЕС е направена връзка между експозицията на дулоксетин на майката по време на напреднала бременност (по всяко време от 20-та гестационна седмица до раждането) с повишен риск от преждевременно раждане (по-малко от 2 пъти, което приблизително съответства на 6 допълнителни преждевременни раждания на 100 жени, на терапия с дулоксетин в напреднала бременност). По-голямата част е възникнала между 35 и 36 гестационна седмица. Тази връзка не е наблюдавана в проучването от САЩ.

Американски данни от наблюдения предоставят доказателства за повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на дулоксетин в рамките на месец преди раждането.

Епидемиологичните данни предполагат, че употребата на SSRIs по време на бременност, особено в напреднала бременност, може да повиши риска от персистираща пулмонална хипертония при новороденото (ППХН). Макар в никакви проучвания да не е изследвана връзката на ППХН с лечението със SNRI, този потенциален риск не може да бъде изключен при дулоксетин, вземайки под внимание свързания механизъм на действие (инхибиране на обратното захващане на серотонин).

Подобно на другите серотонергични лекарствени продукти, симптоми на отнемане могат да се наблюдават при новороденото, след прием на дулоксетин от майката в периода около термина. Симптомите на отнемане, наблюдавани при дулоксетин, може да включват хипотония, тремор, нервност, затруднения в храненето, респираторен дистрес и гърчове. Повечето случаи са наблюдавани или при раждането, или в течение на няколко дни след раждането.

YENTREVE трябва да се прилага при бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. Жените трябва да бъдат съветвани да уведомят своя лекар, ако са бременни или планират бременност по време на лечението.

Кърмене

Дулоксетин се отделя в млякото на кърмещите жени съвсем слабо, на базата на проучване при 6 пациентки с лактация, които не са кърмили своите деца. Приблизителната детска дневна доза на база mg/kg е приблизително 0,14% от дозата на майката (вж. точка 5.2). Тъй като безопасността на дулоксетин при бебета не е установена, употребата на YENTREVE по време на кърмене не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. YENTREVE може да бъде свързан със седирание и замаяност. Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че ако изпитват седирание или замаяност, трябва да избягват потенциално рискови дейности като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани събития при пациентите, лекувани с YENTREVE в клинични проучвания върху стрес инконтиненция на урината или други нарушения на долния отдел на пикочната система са били гадене, сухота в устата, умора и констипация. Данните от анализа на четири 12-седмични, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти със стрес инконтиненция на урината, включващи 958 пациента лекувани с дулоксетин и 955 пациента, приемали плацебо показва, че появата на нежеланите събития обикновено се е състояла през първата седмица от лечението. По-голяма част от най-честите нежелани събития, обаче са леки до умерени и отзвучават в рамките на 30 дни от тяхната поява (напр., гадене).

б. Резюме на нежеланите лекарствени реакции, представено в таблица

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани при спонтанни съобщения и плацебо-контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани реакции

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Инфекции и инфестации</i>					
		Ларингит			
<i>Нарушения на имунната система</i>					
		Нарушения, свързани със свръхчувствителност	Анафилактична реакция		
<i>Нарушения на ендокринната система</i>					
		Хипотиреоидизъм			
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>					
	Намален апетит	Дехидратация	Хипергликемия (докладвана особено при пациенти-диабетици) Хипонатриемия СНАДС ⁶		
<i>Психични нарушения</i>					
	Инсомния Възбуда Намалено либидо Тревожност Нарушение на съня	Бруксизъм Дезориентация Апатия Абнормен оргазъм Ярки сънища	Суицидно поведение ^{5,6} Суицидна идеация ^{5,7} Мания ⁶ Халюцинации Враждебност и гняв ^{4,6}		
<i>Нарушения на нервната система</i>					
	Главоболие Замаяност Летаргия Сомнолентност Тремор Парестезия	Нервност Нарушение на вниманието Дисгеузия Лошо качество на съня	Серотонинов синдром ⁶ Конвулсии ^{1,6} Миоклония Акатизия ⁶ Психомоторно безпокойство ⁶ Екстрапирамидни симптоми ⁶ Дискинезия Синдром на неспокойните крака		
<i>Нарушения на очите</i>					
	Замъглено виждане	Мидриаза Нарушение на зрението	Глаукома		

		Сухота в очите			
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>					
	Вертиго	Шум в ушите ¹ Болка в ухото			
<i>Сърдечни нарушения</i>					
		Палпитации Тахикардия	Надкамерна аритмия, главно предсърдно мъждене ⁶		
<i>Съдови нарушения</i>					
	Хипертония ^{3,7} Зачервяване	Синкоп ² Повишено кръвно налягане ³	Хипертонична криза ³ Ортостатична хипотония ² Периферна студенина		Стресова кардиомиопатия (такоцубо кардиомиопатия)
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>					
		Прозяване	Напрежение в гърлото Епистаксис Интерстициална белодробна болест ¹⁰ Еозинофилна пневмония ⁶		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>					
Гадене Сухота в устата Констипация	Диария Коремна болка Повръщане Диспепсия	Стомашно-чревен кръвоизлив ⁷ Гастроентерит Стоматит Оригване Гастрит Дисфагия Метеоризъм Лош дъх от устата	Хематохезия Микроскопски колит ⁹		
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>					
		Хепатит ³ Повишени чернодробни ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза) Остро чернодробно увреждане	Чернодробна недостатъчност ⁶ Жълтеница ⁶		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					
	Засилено потене	Обрив Нощно изпотяване Уртикария Контактен	Синдром на Stevens-Johnson ⁶ Ангионевротичен оток ⁶	Кожен васкулит	

		дерматит Студена пот Засилена тенденция за поява на хематоми	Реакции на фоточувстви телност		
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>					
		Мускулно- скелетна болка Мускулно напрежение Мускулен спазъм Тризмус	Потрепване на мускули		
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>					
		Затруднено уриниране Дизурия Никтурия Често уриниране Променен мирис на урината	Задържане на урина ⁶ Полиурия Намалена диуреза		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>					
		Гинекологичн о кървене Менопаузални симптоми	Менструалн и нарушения Галакторея Хиперпрола ктинемия Послеродово кръвотечени е ⁶		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>					
Умора	Астения Втрисане	Болка в гърдите ⁷ Припадъци ⁸ Абнормни усещания Чувство за студ Жажда Неразположен ие Чувство за топлина	Нарушения в походката		
<i>Изследвания</i>					
		Понижение на теглото Покачване на теглото Увеличаване на холестерола в кръвта	Повишение на калия в кръвта		

		Повишение на креатин Фосфокиназата в кръвта			
--	--	---	--	--	--

- ¹ Случаи на конвулсии и случаи на шум в ушите са съобщавани и след прекъсване на лечението.
- ² Случаи на ортостатична хипотония и синкоп са съобщавани особено в началото на лечението.
- ³ Вижте точка 4.4
- ⁴ Случаи на враждебност и гняв са съобщавани особено в началото или след прекъсване на лечението.
- ⁵ Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са съобщавани при лечение с дулоксетин или скоро след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4)
- ⁶ Честотата е изчислена от нежеланите реакции, съобщени при постмаркетинговото наблюдение; не се наблюдава в плацебо-контролирани клинични изпитвания.
- ⁷ Не е статистически сигнификантно различна от плацебо.
- ⁸ Припадъците са по-чести при пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години).
- ⁹ Честотата е изчислена въз основа на данни от всички клинични изпитвания.
- ¹⁰ Честотата е изчислена въз основа на плацебо-контролирани клинични изпитвания.

в. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Прекратяването на дулоксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Замайване, сензорни нарушения (включително парестезия или усещания, подобни на преминаване на електрически ток, особено в областта на главата), нарушения в съня (включително безсъние и интензивно сънуване), умора, сомнолентност, възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор, главоболие, мигалгия, раздразнителност, диария, хиперхидроза и световъртеж са най-често съобщаваните нежелани реакции.

Общо, и за SSRIs и за SNRIs, тези събития са леки до умерени и самоограничаващи се, въпреки че при някои пациенти те може да са тежки и/или продължителни. Затова се препоръчва, когато не се налага повече лечение с дулоксетин да бъде извършено постепенно спиране, чрез намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

QT интервалът, коригиран спрямо сърдечната честота, при пациентите, лекувани с дулоксетин, не се различава от този, наблюдаван при плацебо-третираните пациенти. Не са наблюдавани клинично значими различия при измерванията на QT, PR, QRS или QTcB между лекуваните с дулоксетин пациенти и пациентите, третирани с плацебо.

През 12-седмичната остра фаза на три клинични проучвания с дулоксетин при пациенти с диабетна невропатна болка е наблюдавано малко, но статистически значимо повишение в кръвната глюкоза на гладно, при пациентите на лечение с дулоксетин. HbA1c е стабилен и при пациентите лекувани с дулоксетин, и при пациентите лекувани с плацебо. През фазата на удължаване на тези проучвания, продължила до 52 седмици, е налично повишение на HbA1c и в групата на дулоксетин и в групата на рутинна терапия, но средното повишение е с 0,3% по-голямо в групата на лечение с дулоксетин. Налично е леко повишение в кръвната глюкоза на гладно и на общия холестерол при пациентите лекувани с дулоксетин, докато тези лабораторни изследвания показват леко намаление в групата на рутинна терапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщени са случаи на предозиране при самостоятелно приложение или в комбинация с други лекарствени продукти с дулоксетин в дози от 5 400 mg. Наблюдавани са няколко докладвани фатални случаи, главно при комбинирано предозиране, но също и при самостоятелно приложение на дулоксетин в дози около 1 000 mg. Признаците и симптомите на предозиране (дулоксетин самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти) включват сомнолентност, кома, серотонинов синдром, припадъци, повръщане и тахикардия.

Не е известен специфичен антидот на дулоксетин, но при появата на серотонинов синдром, може да се обмисли специфично лечение (като например с ципрохептадин и/или контрол на температурата). Необходимо е осигуряване на свободни дихателни пътища. Препоръчва се проследяване на сърдечната дейност и жизнените показатели, заедно с прилагането на подходящи симптоматични и поддържащи мерки. Стомашна промивка може да бъде показана, в случай, че се приложи скоро след приема или при симптоматични пациенти. Активният въглен може да бъде полезен за ограничаване на абсорбцията. Дулоксетин има голям обем на разпределение, поради което форсираната диуреза, хемоперфузията и обменната перфузия не се очаква да бъдат полезни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антидепресанти. АТС код: N06AX21

Механизъм на действие

Дулоксетин е комбиниран инхибитор на обратното захващане на серотонина (5-НТ) и норадреналина (NA). Той инхибира слабо обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергичните, холинергичните и адренергичните рецептори.

Фармакодинамични ефекти

В проучвания при животни, повишените нива на 5-НТ и NA в сакралната част на гръбначния мозък, водят до повишаване на тонуса на уретрата чрез повишаване на нервната стимулация на половите органи до напречно набраздения мускул на сфинктера на уретрата по време на задръжната фаза на микционния цикъл. Смята се, че с подобен механизъм при жените, водещ до по-силно затваряне на уретрата при задръжане на урината при физически стрес, може да бъде обяснена ефективността на дулоксетин при лечение на жени със стрес инконтиненция на урината (СИУ).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефективността на дулоксетин 40 mg, прилаган два пъти дневно при лечение на стрес инконтиненция на урината е установена при четири двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания, в които са рандомизирани 1 913 жени (22- до 83-годишна възраст) със СИУ; от тях, 958 пациента са рандомизирани да приемат дулоксетин, а 955 - плацебо. Първичните критерии за ефективност са били честота на епизодите на инконтиненция (IEF), отразена в дневниците на пациента и резултата на специфичното, свързано с инконтиненцията качество на живот (I-QOL).

Честота на епизодите на инконтиненция: Във всичките четири проучвания, при групата на дулоксетин е наблюдавано 50% или повече средно намаление на честотата на епизодите на инконтиненция, в сравнение с 33% при групата на плацебо. Различия са наблюдавани при всяко посещение след 4 седмици (дулоксетин 54% и плацебо 22%), 8 седмици (52% и 29%) и 12 седмици (52% и 33%) от лечението.

В допълнително проучване, ограничено само до пациентите с тежка стрес инконтиненция на урината, всички отговори при лечението с дулоксетин са постигнати в рамките на 2 седмици.

Ефективността на YENTREVE не е проучвана за период по-дълъг от 3 месеца при плацебо контролирани проучвания. Клинична полза от лечението с YENTREVE в сравнение с плацебо не е установена при жени с лека стрес инконтиненция на урината, определена в рандомизирани проучвания като такава с < 14 епизода на инконтиненция седмично. При тези жени, YENTREVE не води до по-голяма полза от тази постигната при по-консервативни ефекти върху поведението.

Качество на живот: Резултатите от въпросник, отнасящ се до свързаното с инконтиненцията качество на живот (I-QOL) показват значително подобрение при пациентите на лечение с дулоксетин, в сравнение с тези от групата на плацебо (подобряване на скората 9,2 спрямо 5,9, $p < 0,001$). При използването на общата скала за подобрение (PGI), значително повече жени използващи дулоксетин смятат, че техните симптоми на стрес инконтиненция на урината са се подобрили от лечението, в сравнение с жените приемащи плацебо (64,6% спрямо 50,1%, $p < 0,001$).

YENTREVE и предшестващо оперативно задържане на урината: Съществуват ограничени данни, които предполагат, че ползите от лечението с YENTREVE не са понижени при жените със стрес инконтиненция на урината, претърпели преди това хирургично задържане на урината.

YENTREVE и трениране на мускулатурата на таза (PFMT): По време на 12-седмично сляпо, рандомизирано, контролирано проучване, YENTREVE показва по-голяма редукция на честотата на епизодите на инконтиненция, в сравнение с плацебо или само тренирането на мускулатурата на таза. Комбинираното лечение (дулоксетин + трениране мускулатурата на таза) показва по-голямо подобрение, както по отношение на използването на определени попивателни средства (например, дамски превръзки), така и по отношение на показателите на свързаното със специфичното състояние качество на живот, в сравнение със самостоятелното приложение на YENTREVE или само на трениране на мускулатурата на таза.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Yentreve при всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на стрес инконтиненция на урината. Вижте точка 4.2 за информация относно употребата при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дулоксетин се прилага като единичен енантиомер. Дулоксетин се метаболизира предимно от оксидативните ензими (CYP1A2 и полиморфен CYP2D6), последвано от конюгиране. Фармакокинетиката на дулоксетин показва голяма вариабилност между отделните индивиди (обикновено 50-60%), дължаща се в известна степен на пола, възрастта, тютюнопушенето и състоянието на метаболизиращата система на CYP2D6.

Абсорбция: Дулоксетин се абсорбира добре при перорално приложение, като C_{max} се постига 6 часа след приема. Абсолютната перорална бионаличност на дулоксетин варира от 32% до 80% (средно 50%). Храната удължава времето за достигане на пикова плазмена концентрация от 6 на 10 часа и намалява крайната степен на абсорбция (около 11%). Тези промени не са с някаква клинична значимост.

Разпределение: Дулоксетин се свързва около 96% с плазмените протеини. Дулоксетин се свързва както с албумина, така и с алфа-1 киселинния гликопротеин. Свързването с протеините не се повлиява от наличието на бъбречно или чернодробно увреждане.

Биотрансформация: Дулоксетин се метаболизира в значителна степен и неговите метаболити се отделят основно с урината. CYP2D6 и CYP1A2 катализират образуването на двата основни метаболита, глюкоронов конюгат на 4-хидрокси дулоксетин и сулфатен конюгат на 5-хидрокси,6-метокси дулоксетин. При *in vitro* проучвания, циркулиращите метаболити на дулоксетин са определени като фармакологично неактивни. Фармакокинетиката на дулоксетин при пациенти, със слаб метаболизъм по отношение на CYP2D6 не е била специално проучена. Ограничените данни, предполагат, че плазмените нива на дулоксетин при тези пациенти са по-високи.

Елиминация: елиминационният полуживот на дулоксетин варира от 8 до 17 часа (средно 12 часа). След интравенозно приложение плазменият клирънс на дулоксетин варира от 22 l/час до 46 l/час (средно 36 l/час) След перорален прием определеният плазмен клирънс на дулоксетин варира от 33 до 261 l/час (средно 101 l/час).

Специални популации

Пол: Между мъже и жени са идентифицирани фармакокинетични разлики (аперентният плазмен клирънс е приблизително 50% по-нисък при жени). Въз основа на припокриване по отношение на клирънса, основаните на пола фармакокинетични разлики не оправдават препоръката за използване на по-ниска доза при жени пациенти.

Възраст: Определени са фармакокинетични различия между по-млади жени и такива в старческа възраст (≥ 65 години) (AUC нараства с около 25%, а елиминационният полуживот е по-дълъг с около 25% при индивидите в старческа възраст), въпреки, че величината на тези промени не е значителна, за да оправдае промяна на дозата. Като обща препоръка, лечението в старческа възраст трябва да става с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане: Пациентите с краен стадий на бъбречно недостатъчност, подложени на диализа, имат 2-пъти по-високи стойности на C_{max} и AUC на дулоксетин, в сравнение със здрави индивиди. Съществуват ограничени фармакокинетични данни за дулоксетин при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Умерената чернодробна недостатъчност (Child Pugh Class B) променя фармакокинетиката на дулоксетин. В сравнение със здрави индивиди, определеният плазмен клирънс на дулоксетин е със 79% по-нисък, определеният краен елиминационен полуживот е 2,3 пъти по-дълъг, а AUC е 3,7 по-висока при пациентите с умерена чернодробна недостатъчност. Фармакокинетиката на дулоксетин и неговите метаболити не е проучвана при пациенти с лека или тежка чернодробна недостатъчност.

Кърмещи жени: Разпределението на дулоксетин е проучено при 6 кърмещи жени, най-малко 12-седмици след раждането. Дулоксетин се открива в кърмата и стационарните концентрации в кърмата са около $\frac{1}{4}$ от тези в плазмата. Количеството на дулоксетин в кърмата е около 7 μg /дневно при приложение на доза от 40 mg два пъти дневно. Лактацията не въздейства върху фармакокинетиката на дулоксетин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дулоксетин не е генотоксичен и канцерогенен при стандартни тестове при плъхове. Мултинуклеарни клетки са наблюдавани в черния дроб, при липсата на други хистопатологични промени по време на проучвания върху канцерогенността при плъхове. Механизмите в основата на този процес и клиничната значимост не са известни. При женски мишки, приемащи дулоксетин в продължение на 2 години, е наблюдавана повишена честота на хепатоцелуларни аденоми и карциноми, само при високи дози (144 mg/kg/дневно), но това е преценено като вторично в резултат на индукция на чернодробните микрозомни ензими. Релевантността на данните, получени при мишки остава неизвестна за хора. При женски плъхове, приемащи дулоксетин преди и по време на оплождането и през ранната бременност е наблюдавано понижение на приема на храна и телесното тегло на майката, нарушение на половото влечение, понижение на чернодробния индекс на новороденото и преживяемостта на

потомството, изоставане в развитието на потомството при нива на системна експозиция, оценени като по-високи от тези в клиничната практика (AUC). В ембриотоксично проучване при зайци е наблюдавана по-висока честота на сърдечно-съдовите и скелетни малформации при нива на системна експозиция, по-ниски от максималните в клиничната практика (AUC). Не са наблюдавани малформации при други проучвания с по-високи дози на различна сол на дулоксетин. При проучвания върху пре/постнаталната токсичност при плъхове, дулоксетин води до нежелани ефекти в поведението на потомството при нива на системна експозиция по-ниски от тези в клиничната практика (AUC).

Проучвания при млади плъхове показват преходни ефекти върху невроповеденческите реакции, както и значително намаляване на телесното тегло и консумирането на храна; индукция на чернодробните ензими; и хепатоцелуларна вакуолизация при 45 mg/kg/дневно. Общият профил на токсичност на дулоксетин при млади плъхове е подобен на този при възрастни плъхове. Нивото на липса на нежелани ефекти е определено, че е 20 mg/kg/дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Хипромелоза
Хипромелоза ацетат сукцинат
Захароза
Захарни сфери
Талк
Титанов диоксид (E171)
Триетил цитрат

Обвивка на капсулата

YENTREVE 20 mg

Желатин
Натриев лаурил сулфат
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Годно за консумиране черно мастило

Годно за консумиране мастило:

Черен железен оксид - синтетичен (E172)
Пропилен гликол
Шеллак

YENTREVE 40 mg

Желатин
Натриев лаурил сулфат
Титанов диоксид (E171)
Индиго кармин (E132)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Годно за консумиране черно мастило

Годно за консумиране мастило:

Черен железен оксид - синтетичен (E172)
Пропилен гликол
Шеллак

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) и полихлоротрифлуороетелен (PCTFE) блистери покрити с алуминиево фолио.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg се отпуска в опаковки по 28, 56 и 98 твърди стомашно-устойчиви капсули.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg се отпуска в опаковки по 28, 56, 98 и 140 твърди стомашно-устойчиви капсули и общи опаковки, съдържащи 196 (2 кутии по 98) твърди стомашно-устойчиви капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 11 август 2004 г.

Дата на последно подновяване: 24 юни 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА): <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
НА 40 MG ТВЪРДИ СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YENTREVE 40 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.
дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 40 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза
Прочетете листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди стомашно-устойчиви капсули
56 твърди стомашно-устойчиви капсули
98 твърди стомашно-устойчиви капсули
140 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/280/002 (28 твърди стомашно-устойчиви капсули)
EU/1/04/280/003 (56 твърди стомашно-устойчиви капсули)
EU/1/04/280/004 (98 твърди стомашно-устойчиви капсули)
EU/1/04/280/005 (140 твърди стомашно-устойчиви капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

YENTREVE 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

ГРУПОВА ОПАКОВКА – ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ТВЪРДИТЕ СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ ОТ 40 MG (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YENTREVE 40 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.
Дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 40 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза
Прочетете листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 твърди стомашно устойчиви капсули
Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/280/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

YENTREVE 40 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ГРУПОВА ОПАКОВКА – ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ТВЪРДИТЕ
СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ ОТ 40 MG (C BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YENTREVE 40 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.
дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 40 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза
Прочетете листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 196 (2 кутии по 98 твърди стомашно-устойчиви капсули)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/280/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

YENTREVE 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
(40 MG ТВЪРДИ СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YENTREVE 40 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
НА 20 MG ТВЪРДИ СТОМАШНО-УСТОЙЧИВИ КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YENTREVE 20 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.
дулоксетин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 20 mg дулоксетин (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза.
Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 твърди стомашно-устойчиви капсули
28 твърди стомашно-устойчиви капсули
98 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/280/001 (56 твърди стомашно-устойчиви капсули)

EU/1/04/280/007 (28 твърди стомашно-устойчиви капсули)

EU/1/04/280/008 (98 твърди стомашно-устойчиви капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

YENTREVE 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

(20 mg твърди стомашно-устойчиви капсули)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

YENTREVE 20 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
дулоксетин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

YENTREVE 40 mg твърди стомашно-устойчиви капсули YENTREVE 20 mg твърди стомашно-устойчиви капсули дулоксетин (като хидрохлорид)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява YENTREVE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете YENTREVE
3. Как да приемате YENTREVE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате YENTREVE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява YENTREVE и за какво се използва

YENTREVE съдържа активното вещество дулоксетин. YENTREVE повишава нивата на серотонин и норадреналин в нервната система.

YENTREVE е лекарство, което се приема през устата за лечение на стрес инконтиненция на урината (СИУ) при жени.

Стрес инконтиненция на урината е медицинско състояние, при което пациентите имат случайно изпускане или изтичане на урина по време на физически упражнения или действия като смях, кашляне, кихане, вдигане на някакъв предмет или извършването на някакви упражнения.

Смята се, че YENTREVE действа чрез повишаване силата на мускула задържащ урината, когато се смеете, кихате или извършвате някаква физическа дейност.

Ефективността на YENTREVE се повишава при комбинирането със специална тренировъчна програма, наречена трениране мускулатурата на таза.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете YENTREVE

НЕ приемайте YENTREVE, ако:

- сте алергични към дулоксетин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- имате чернодробно заболяване
- имате тежко бъбречно заболяване
- приемате или сте приемали през последните 14 дни друг лекарствен продукт, известен като инхибитор на моноамино оксидазата (MAO-инхибитор) (вижте „Други лекарства и YENTREVE“)
- приемате флувоксамин, който обикновено се използва за лечение на депресия, ципрофлоксацин или еноксацин, които обикновено се използват за лечение на някои инфекции

Споделете с Вашия лекар, ако имате високо кръвно налягане или сърдечно заболяване. Вашият лекар ще Ви каже, дали трябва да приемате YENTREVE.

Предупреждения и предпазни мерки

По-долу са посочени причините, поради които YENTREVE може да бъде неподходящ за Вас. Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете Yentreve, ако:

- приемате лекарства за лечение на депресия (вижте „Други лекарства и YENTREVE ”)
- приемате жълт кантарион при лечение с билки (*Hypericum perforatum*)
- имате бъбречно заболяване
- имали сте пристъпи (припадъци)
- имали сте мания
- страдате от биполарно разстройство
- имате проблеми с очите, като определен вид глаукома (повишено налягане в очите)
- имате в анамнезата си данни за нарушения в кръвенето (склонност към появата на синини), особено, ако сте бременна (вижте „Бременност и кърмене“)
- сте изложени на риск от ниски нива на натрий (например, ако приемате диуретици, особено ако сте в старческа възраст)
- понастоящем се лекувате с друго лекарство, което може да причини увреждане на черния дроб
- приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин (вижте „Други лекарства и YENTREVE”)

YENTREVE може да доведе до появата на чувство за безпокойство или невъзможност за заставане на едно място. Вие трябва да уведомите Вашия лекар, ако това се случи с Вас.

Трябва също да се свържете с Вашия лекар:

Ако изпитвате признаци и симптоми на безпокойство, халюцинации, загуба на координация, ускорен сърдечен ритъм, повишена телесна температура, бързи промени в кръвното налягане, свръхактивни рефлексии, диария, кома, гадене, повръщане, тъй като може да страдате от серотонинов синдром.

В най-тежката си форма серотониновият синдром може да наподобява злокачествен невролептичен синдром. Признаците и симптомите на злокачествен невролептичен синдром могат да включват комбинация от повишена температура, ускорен сърдечен ритъм, изпотяване, силна мускулна скованост, обърканост, повишени мускулни ензими (определени чрез кръвен тест).

Лекарства като Yentreve (наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина/инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина) могат да причинят симптоми на нарушение на сексуалната функция (вж. точка 4). В някои случаи тези симптоми продължават след спиране на лечението.

Суицидни мисли и влошаване на Вашата депресия или тревожно разстройство

Макар YENTREVE да не е показан за лечение на депресия, неговият активен ингредиент (дулоксетин) се използва като лекарствено средство – антидепресант. Ако сте депресирани и/или имате тревожно разстройство, то Вие може понякога да имате мисли за самонараняване или самоубийство. Тези мисли може да зачестят, когато за пръв път започвате лечение с антидепресанти, тъй като за постигането на ефект, всички тези лекарства се нуждаят от време – обикновено около две седмици, но понякога по-дълго.

Вие може по-вероятно да мислите по този начин, ако:

- сте имали предварително мисли за самоубийство или самонараняване
- сте млад възрастен пациент. Информация от клинични проучвания сочи повишен риск за поведение, свързано със самоубийство, при възрастни под 25 години с психични състояния, лекувани с антидепресант.

Ако имате мисли за самонараняване или самоубийство по което и да е време, свържете се с Вашия лекар или идете незабавно в болница.

Може да сметнете за полезно да разкажете на роднина или на близък приятел, че сте депресирани или имате тревожно разстройство и да ги помолите да прочетат тази листовка. Можете да ги помолите да Ви кажат, ако смятат, че Вашата депресия или тревожност се влошават или ако са обезпокоени от промените в поведението Ви.

Деца и юноши под 18-годишна възраст

YENTREVE не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст. Трябва също да знаете, че пациентите под 18-годишна възраст са с повишен риск от нежелани ефекти като опити за самоубийство, мисли за самоубийство и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв), по време на приема тази група лекарства. Освен това, дългосрочната безопасност по отношение на ефектите на YENTREVE върху растежа, съзряването, познавателното и поведенческо развитие за тази възрастова група все още не е установена.

Други лекарства и YENTREVE

Моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Основната съставка на YENTREVE, дулоксетин, се използва и в други лекарства за лечение на други състояния като:

- диабетна невропатна болка, депресия, тревожност и инконтиненция на урината
- Трябва да се избягва едновременната употребата на повече от едно от тези лекарства. Консултирайте се с Вашия лекар, ако вече приемате други лекарства, съдържащи дулоксетин.

Вашият лекар ще реши дали може да приемате YENTREVE с други лекарства. **Не започвайте или спирайте приема на каквито и да е било лекарства, включително и на такива без рецепта или растителни лекарствени продукти, преди да се консултирате с Вашия лекар.**

Трябва също да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от следните:

Инхибитори на моноамино оксидазата (MAO-инхибитори): не трябва да приемате YENTREVE, ако сте вземали или понастоящем вземате (в рамките на последните 14 дни) антидепресантно лекарство, наричано моноаминооксидазен инхибитор (MAO-инхибитор). Примери за MAO-инхибитори са моклобемид (антидепресант) и линезолид (антибиотик). Приема на MAO-инхибитор заедно с много от отпусканите по лекарско предписание лекарства, включително YENTREVE, може да доведе до появата на тежки, дори животозастрашаващи нежелани ефекти. Вие трябва да изчакате най-малко 14 дни след спиране на MAO-инхибитора, преди да започнете лечението с YENTREVE. Освен това, Вие трябва да изчакате най-малко 5 дни след спиране приема на YENTREVE, преди да започнете да приемате даден MAO-инхибитор.

Лекарства които предизвикват сънливост: към тях се отнасят лекарства, предписвани от Вашия лекар, включително бензодиазепини, силни обезболяващи, антипсихотици, фенобарбитал и седативни антихистамини.

Лекарства, повишаващи нивото на серотонин: Триптани, трамадол, триптофан, SSRIs (като пароксетин и флуоксетин), SNRIs (като венлафаксин), трициклически антидепресанти (като кломипрамин, амитриптилин), петидин, жълт кантарион и MAO-инхибитори (като моклобемид и линезолид). Тези лекарствени продукти повишават риска от нежелани ефекти; ако почувствате някакъв необичаен симптом по време на приема на някое от тези лекарства заедно с YENTREVE, Вие трябва да посетите Вашия лекар.

Перорални антикоагуланти или антиагреганти: Лекарства, които разреждат кръвта или пречат на кръвта да се съсирва. Тези лекарства може да повишат риска от кървене.

YENTREVE с храна, напитки и алкохол

YENTREVE може да се прилага със или без храна. Вие трябва да сте особено внимателни при приема на алкохол по време на лечението с YENTREVE.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Уведомете Вашия лекар, ако забременеете или ако се опитвате да забременеете, докато приемате YENTREVE. Трябва да използвате YENTREVE само след обсъждане с Вашия лекар на потенциалните ползи и всякакви потенциални рискове за Вашето неродено дете.
- Уверете се, че Вашата акушерка и/или лекар знаят, че получавате YENTREVE. Когато подобни лекарства (SSRIs) са приемани по време на бременност, може да се повиши риска от сериозно състояние при бебетата, наречено персистираща белодробна хипертония при новороденото (ППХН), което кара бебето да диша учестено и да изглежда синкаво. Тези признаци обикновено започват през първите 24 часа след раждането на бебето. Ако това се случи на Вашето бебе, трябва незабавно да се свържете с Вашата акушерка и/или лекар.
- Ако приемате YENTREVE към края на бременността си, Вашето бебе може да има някои признаци, когато се роди. Те започват обикновено при раждането или в рамките на няколко дни след раждането на Вашето бебе. Тези признаци може да включват отпуснати мускули, треперене, нервност, да не се храни както трябва, затруднение с дишането и припадъци. Ако Вашето бебе има някой от тези признаци при раждането си, или се безпокоите за неговото здраве, свържете се с Вашия лекар или акушерка, които ще са в състояние да Ви посъветват.
- Ако приемате YENTREVE към края на Вашата бременност, съществува повишен риск от прекомерно вагинално кървене скоро след раждането, особено, ако имате анамнеза за нарушения на кръвосъсирването. Вашият лекар или акушерка трябва да са наясно, че приемате дулоксетин, за да могат да Ви посъветват.
- Наличните данни от употребата на YENTREVE през първите три месеца от бременността не показват повишен риск от общи вродени дефекти при детето като цяло. Ако YENTREVE се приема през втората половина на бременността, може да има повишен риск бебето да се роди ранопреждевременно (6 допълнителни недоносени децабебета на всеки 100 жени, които приемат YENTREVE през втората половина на бременността), предимно между 35 и 36 седмици на бременността.
- Уведомете Вашия лекар, ако кърмите. Употребата на YENTREVE по време на кърмене не се препоръчва. Трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

Шофиране и работа с машини

YENTREVE може да Ви накара да се чувствате сънлив или замаян. Не шофирайте или използвайте каквито и да е съоръжения или машини, преди да разберете как Ви действа YENTREVE.

YENTREVE съдържа захароза

YENTREVE съдържа **захароза**. Ако знаете от лекар, че имате непоносимост към някои захари, потърсете Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

YENTREVE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате YENTREVE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

YENTREVE е за перорално приложение. Вие трябва да глътнете Вашата капсула цяла, с чаша вода.

Препоръчителната доза YENTREVE е 40 mg два пъти дневно (сутрин и късно след обед/вечер). Вашият лекар може да реши да започне Вашето лечение с 20 mg два пъти дневно, преди да увеличи дозата до 40 mg два пъти дневно.

За да не забравите за приема на YENTREVE, Вие може да го приемате всеки ден по едно и също време.

Не спирайте приема на YENTREVE или не променяйте Вашата доза без да сте се консултирали с Вашия лекар. Важно е правилното лечение на Вашето заболяване, за да се почувствате по-добре. Ако не лекувате Вашето състояние, то може да не отзвучи, може да стане по-сериозно и по-трудно лечимо.

Ако сте приели повече от необходимата доза YENTREVE

Ако сте приели повече от предписаното от Вашия лекар количество YENTREVE, незабавно потърсете Вашия лекар или фармацевт. Признаците на предозиране са сънливост, кома, серотонинов синдром (рядко срещана реакция, която може да доведе до усещане за голямо щастие, сънливост, непохватност, безпокойство, усещане за опиянение, треска, изпотяване или мускулна скованост), припадъци, повръщане и учестена сърдечна честота.

Ако сте пропуснали да приемете YENTREVE

Ако пропуснете някоя доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако вече е наближило времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза и приемете само една доза, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Не приемайте в един ден повече от предписаното Ви дневното количество YENTREVE.

Ако спрете приема на YENTREVE

НЕ спирайте приема на Вашите капсули без да се посъветвате с Вашия лекар, дори да се чувствате по-добре. Ако Вашият лекар смята, че Вие не се нуждаете повече от YENTREVE, той или тя ще ви помоли да намалите Вашата доза за период от 2 седмици.

Някои пациенти, които са спрели рязко приема на YENTREVE след повече от 1 седмица лечение, може да имат симптоми, подобни на:

- замаяност, усещания за изтръпване на крайниците като иглички или усещания, подобни на преминаване на електрически ток (особено в областта на главата), нарушения на съня (ярки сънища, кошмари, неспособност за спане), умора и сънливост, усещане за нервност или възбуда, усещане за разтревоженост, усещане за неразположение (гадене) или повръщане, треперене (тремор), главоболие, болка в мускулите, усещане за раздразнителност, диария, прекомерно изпотяване или световъртеж.

Тези симптоми обикновено не са сериозни и преминават в рамките на няколко дни, но в случай, че имате симптоми, които Ви притесняват, то трябва да потърсите Вашия лекар за съвет.

Ако имате допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тези реакции обикновено са леки до умерени и често изчезват за кратко време.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- повдигане (гадене), сухота в устата, запек
- умора

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- липса на апетит
- проблеми със съня, усещане на безпокойство, намалено полово влечение, тревожност, трудности със съня
- главоболие, замаяност, усещане на слабост, усещане за сънливост, тремор, изтръпване, включително изтръпване, настръхване или мравучкане по кожата
- замъглено зрение
- усещане за замаяност или „виене на свят” (световъртеж)
- повишено кръвно налягане, зачервяване
- диария, стомашна болка, гадене (повръщане), киселини или лошо храносмилане
- повишено потене
- слабост, треперене

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- възпаление на гърлото, причиняващо дрезгав глас
- алергични реакции
- намалена функция на щитовидната жлеза, което може да причини умора или покачване на теглото
- обезводняване
- скърцане със зъби или стискане на зъби, чувство за дезориентация, липса на мотивация, трудно достигане или липса на оргазъм, необичайни сънища
- усещане за нервност, затруднена концентрация, промени във вкусовите усещания, лош сън
- разширени зеници (тъмната централна част на окото), проблеми със зрението, усещане за сухота в очите
- шум в ушите (чуване на шум в ушите, когато няма външен източник на звук), болка в ушите
- усещане ударите на сърцето в гърдите, учестено и/или неритмично биене на сърцето
- припадане
- по-често прозяване
- повръщане на кръв или катранено-черни изпражнения (фекалии), гастроентерит, възпаление на устата, оригване, трудно преглъщане, отделяне на газове, лош дъх
- възпаление на черния дроб, което може да причини коремна болка и пожълтяване на кожата или на бялото на очите
- (сърбящ) обрив, нощни изпотявания, обрив, студена пот, повишена склонност към образуване на синини
- мускулна болка, мускулно напрежение, мускулен спазъм, спазми на дъвкателните мускули
- затруднено начало на уринирането, болезнено уриниране, необходимост от уриниране през нощта, често уриниране, променен мирис на урината
- необичайно вагинално кървене, менопаузални симптоми
- болка в гръдния кош, чувство за студ, жажда, чувство за топлина
- загуба на тегло, покачване на теглото
- Yentreve може да причини ефекти, които Вие може да не усетите, като повишаване на чернодробните ензими или на нивото на калий, креатинин фосфокиназа, захар или холестерол в кръвта

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност с подуване на езика или устните
- ниски нива на натрий в кръвта (главно при хора в старческа възраст; симптомите може да включват усещане за замаяност, слабост, чувство за обърканост, сънливост или силна умора, или гадене или повръщане; по-сериозни признаци са прилошаване, пристъпи или припадъци), синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС)
- самоубийствено поведение, мисли за самоубийство, мания (свърхактивност, скачащи мисли и намалена нужда от сън), халюцинации, агресивност и гняв
- „Серотонинов синдром“ (рядко срещана реакция, която може да доведе до чувство на голямо щастие, сънливост, тремавост, безпокойство, усещане за опиянение, треска, изпотяване или скованост на мускулите), припадъци, внезапни неволни конвулсии или потрепвания на мускулите, усещане за безпокойство или неспособност да седите или стоите спокойно, затруднено контролиране на движението, напр., липса на координация или неволни движения на мускулите, синдром на неспокойните крака
- повишено очно налягане (глаукома)
- кашлица, хрипове и задух, които могат да бъдат придружени от висока температура
- замаяност, причерняване или припадане при изправяне, студени пръсти на ръцете и/или на краката
- стягане в гърлото, кръвоизливи от носа
- поява на яркочервена кръв в изпражненията Ви, възпаление на дебелото черво (водещо до диария)
- чернодробна недостатъчност, жълто оцветяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница)
- синдром на Стивънс-Джонсън (сериозно заболяване с подуване на кожата, устата, очите и половите органи), сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото (ангиоедем), чувствителност към слънчевата светлина
- потрепване на мускулите
- затруднение или невъзможност за уриниране, необходимост от по-често уриниране от обикновено, слаба струя на урината
- нарушен менструален цикъл, включително тежки, болезнени, нередовни или продължителни менструални цикли, необичайно леки или липсващи менструални цикли, необичайно отделяне на кърма
- прекомерно вагинално кръвотечение, малко след раждането (послеродово кръвотечение)
- припадъци (главно при хора в старческа възраст), необичайна походка

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 човека)

възпаление на кръвоносните съдове на кожата (кожен васкулит). **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)** признаци и симптоми на състояние, наречено „стресова кардиомиопатия“, което може да включва болка в гръдите, задух, замаяност, припадък, неравномерен сърдечен ритъм.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате YENTREVE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа YENTREVE

Активното вещество е дулоксетин.

Всяка капсула съдържа 20 или 40 mg дулоксетин (като хидрохлорид)

Другите съставки са:

Съдържание на капсулата: хипромелоза, хипромелоза ацетат сукцинат, захароза, захарни сфери, талк, титанов диоксид (E171), триетил цитрат (*Вижте края на точка 2 за допълнителна информация относно захарозата*).

Капсула: желатин, натриев лаурил сулфат, титанов диоксид (E171), индиго кармин (E132), червен железен оксид и жълт железен оксид, годно за консумиране мастило.

Годно за консумиране мастило: синтетичен черен железен оксид (E172), пропилен гликол, шеллак.

Как изглежда YENTREVE и какво съдържа опаковката

YENTREVE е твърда стомашно-устойчива капсула. Всяка капсула YENTREVE съдържа пелети от дулоксетин хидрохлорид с покритие, което ги предпазва от действието на стомашната киселина.

YENTREVE се предлага в 2 разновидности: 20 mg и 40 mg.

Капсулите от 40 mg са оранжеви и сини, с надпис '40 mg' и код '9545'.

Капсулите от 20 mg са сини, с надпис '20 mg' и код '9544'.

YENTREVE 40 mg се предлага в опаковки с 28, 56, 98, 140 и 196 (2 x 98) капсули.

YENTREVE 20 mg се предлага в опаковки с 28, 56 и 98 капсули.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия.

Производител: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Испания.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за дулоксетин, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни за невролептичен малигнен синдром (НМС) и стресова кардиомиопатия (такокубо кардиомиопатия) от литература, спонтанни съобщения, включително в някои случаи с тясна времева връзка, изчезване на реакцията при преустановяване на приложението на лекарството и/или повторна поява след възстановяване на приема, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между дулоксетин и NMS и стресовата кардиомиопатия (такокубо кардиомиопатия), най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи дулоксетин, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за дулоксетин CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) дулоксетин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.