

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

YENTREVE 40 mg hörð sýrupolin hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 40 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hylki getur innihaldið allt að 74 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart sýrupolið hylki.

Ógegnsætt appelsínugult, áletrað með '40 mg' og lokað með ógegnsæju bláu loki, áletrað með '9545'.

YENTREVE er ætlað fullorðnum.

Varðandi frekari upplýsingar sjá kafla 5.1.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

YENTREVE er ætlað konum til meðferðar á miðlungs til alvarlegum áreynsluþvagleka.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af YENTREVE er 40 mg tvisvar á dag án tillits til máltíða. Eftir 2-4 vikna meðferð, skal meta sjúklinga aftur með tilliti til virkni og hvernig meðferðin þolist. Betra getur verið fyrir suma sjúklinga að byrja meðferð með 20 mg skammti tvisvar á dag í tvær vikur áður en skammturinn er aukinn í ráðlagðan skammt sem er 40 mg tvisvar á dag. Að auka skammtinn smám saman getur dregið úr hættunni á ógleði og svima, en ekki alveg komið í veg fyrir hana.

20 mg hylki er einnig fánlegt. Upplýsingar um virkni YENTREVE 20 mg tvisvar á dag eru hins vegar takmarkaðar.

Virkni YENTREVE hefur ekki verið metin fyrir lengri tíma en 3 mánuði í samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Endurskoða skal ávinning af meðferðinni með reglulegu millibili.

Iðkun grindarbotnsæfinga og meðferð með YENTREVE getur gefið betri árangur en önnur hvor meðferðin ein sér. Ráðlagt er að íhuga samhliða iðkun grindarbotnsæfinga.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

YENTREVE má ekki að gefa konum með lifrarsjúkdóm með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 til 80 ml/mín). YENTREVE má ekki gefa sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín; sjá kafla 4.3).

## Börn

Öryggi og verkun duloxetins í meðferð við útlægum taugaverkjum vegna sykursýki hefur ekki verið rannsakað. Engin gögn eru fyrirbyggjandi.

## Sérstakir sjúklindahópar

### Aldraðir

Aldraðir skulu meðhöndlaðir með varúð.

### Meðferð hætt

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar hætt er á meðferð með YENTREVE skal skammturinn lækkaður hægt og rólega á einum til tveimur vikum til þess að koma í veg fyrir hættuna á fráhrarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef fráhrarfseinkenni koma fram eftir að skammtur hefur verið lækkaður eða eftir að meðferð er hætt má íhuga að halda áfram meðferð á sama skammti og ávísað var áður. Í framhaldi af því getur læknirinn haldið áfram að lækka skammtinn en mun hæggar en áður.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

## 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lifransjúkdómur sem leiðir til skertrar lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

YENTREVE á ekki að nota samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum - MAO-hemlar (sjá kafla 4.5).

Ekki ætti að nota YENTREVE samhliða CYP1A2 hemlum, eins og fluvoxamini, ciprofloxacini eða enoxacini, því það veldur hækkaðri plasmabéttni duloxetins (sjá kafla 4.5).

Mikið skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín) (sjá kafla 4.4).

Ekki má hefja meðferð með YENTREVE hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á vegna hugsanlegra hættu á hættulegri blóðþrýstingshækkun hjá sjúklingunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

## 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

### Geðhæð og krampar

YENTREVE skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðhæð, eða sem hafa greinst með geðhvarfasýki og/eða krampa.

### Serótónínheilkenni

Eins og með öðrum serótónvirkum efnum, getur serótónínheilkenni, sem er lífshættulegt ástand, komið fyrir við meðferð með duloxetíni, einkum við samtímis meðferð með öðrum serótónvirkum efnum (þ.m.t. SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða triptönum), efnum sem skerða umbrot serótóníns eins og MAO-hemlum, eða með sefandi lyfjum eða öðrum dópamínblökkum sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta komið fram sem breytingar á geði (t.d. æsingur, ofskynjun, dá), einkenni frá sjálfvirka taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), tauga- og vöðvafrávik (t.d. ofviðbrögð, vanhnutun (incoordination)) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d.,ógleði, uppköst, niðurgangur).

Ef klínísk stöð er fyrir samtímis meðferð með duloxetini og öðrum serótónvirkum efnum sem geta haft áhrif á serótónvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi, er ráðlegt að fylgjast vel með sjúklingunum, einkum í upphafi meðferðar og ef skammtar eru hækkaðir.

#### *Jóhannesarjurt*

Tíðni aukaverkana getur aukist ef YENTREVE er notað samhliða náttúruiefnum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

#### *Ljósopsstæring*

Ljósopsstæringu hefur verið lýst og tengd við duloxetin, því ætti að nota duloxetin með varúð hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting, eða með þekkta hættu á bráðri þrönghornsgláku.

#### *Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni*

Hjá sumum sjúklingum hefur duloxetin verið tengt hækkun á blóðþrýstingi og klínískt marktækum háþrýstingi. Þetta getur verið vegna noraðrenvirkra áhrifa duloxetins. Greint hefur verið frá tilfellum af hættulegri blóðþrýstingshækkun með duloxetini, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru með háþrýsting fyrir meðferð. Þar af leiðandi er ráðlagt að fylgjast með blóðþrýstingi sérstaklega á fyrsta mánuði meðferðar hjá sjúklingum með þekktan háþrýsting og/eða aðra hjartasjúkdóma. Nota skal duloxetin með varúð ef aukin hjartsláttartíðni eða hækkaður blóðþrýstingur gæti stofnað ástandi sjúklings í hættu. Einnig skal nota duloxetin með varúð með öðrum lyfjum sem geta skert umbrot þess (sjá kafla 4.5). Íhuga skal annaðhvort lækkun skammta eða smám saman hætta meðferð ef sjúklingar finna fyrir viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á duloxetin meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórna á skal ekki hefja meðferð með duloxetini (sjá kafla 4.3).

#### *Skert nýrnastarfsemi:*

Plasmaþéttni duloxetins hækkar hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi sem krefst blóðskilunar (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín). Sjá kafla 4.3 um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 um sjúklinga með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

#### *Blæðingar*

Lýst hefur verið óeðlilegum blæðingum, svo sem flekkblæðingum, purpura og blæðingum í maga og görnum hjá sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) og serótónín/noradrenalín endurupptöku hemlum (SNRI), þar með talið duloxetín. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka blóðþynningarlyf og/eða lyf sem hafa þekkt áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. NSAIDs eða asetýlsalisýl sýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneigingu til blæðinga.

#### *Meðferð hætt*

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er stöðvuð skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum fengu u.þ.b. 44% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með YENTREVE og 24% sjúklinga sem fengu lyfleysu aukaverkanir þegar meðferð var hætt skyndilega.

Hættan á fráhrarfseinkennum sem sjást hjá SSRI og SNRI lyfjum geta verið háð mörgum þáttum þ.á m. lengd og skammti meðferðar og hraða skammtalækkunar. Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp í kafla 4.8. Almennt eru þessi einkenni væg eða hófleg, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum allveruleg. Þau eiga sér yfirleitt stað á fyrstu dögnum eftir að meðferð er hætt, en örsjaldan hefur verið greint frá slíkum einkennum hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt að taka skammt. Almennt séð eru þessi einkenni skammvinn og ganga venjulega til baka innan 2 vikna, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum einstaklingum (2-3 mánuði eða lengur). Þess vegna er mælt með því að þegar hætt er á duloxetin meðferð sé það gert hægt og rólega á tímabili sem spanni ekki minna en 2 vikur, allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

#### *Natríumlækkun í blóði*

Tilkynnt hefur verið um tilfelli natríumlækkunar í blóði þegar YENTREVE er gefið, þar með talin tilfelli með natríumgildi í sermi undir 110 mmól/l. Natríumlækkunin gæti verið vegna truflunar á seytingu þvagstemmaþvaka (SIADH). Flest tilfelli natríumlækkunar komu fram hjá öldruðum sjúklingum sérstaklega í tengslum við nýlega sögu eða sjúkdóma sem leiða til breytinga á

vökvajafnvægi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á natríumlækkun í blóði; eins og aldraðir, sjúklingar með skorpulifur eða vessapurrið og sjúklingar á þvagræsilyfjameðferð.

#### *Þunglyndi, sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígstilburðir*

Þó YENTREVE sé ekki ætlað til að meðhöndla þunglyndi, þá inniheldur það duloxetin, sem er einnig notað sem þunglyndislyf. Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi áhætta er til staðar uns marktækur bati fæst. Fylgjast skal náið með sjúklingum uns bati fæst, því ekki er víst að batamerki sjáist á fyrstu vikum meðferðar. Almenn klínísk reynsla er að sjálfsvígsáhættan geti aukist á fyrstu batastigum. Þekkt er að sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeim sem hafa verulegar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð er hafin er mun hættara við sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsmorðshegðun og þess vegna skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á gögnum úr klínískum lyfleysusamanburðarrannsóknum á þunglyndislyfjum til meðferðar á geðsjúkdómum sýnir fram á að tilhneiging til sjálfsvígshægðunar er ríkari meðal sjúklinga, yngri en 25 ára, sem nota þunglyndislyf en þeirra sem fá lyfleysu.

Dæmi eru um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilburði meðan á duloxetin meðferð stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8). Læknar skulu hvetja sjúklinga til að tilkynna hvenær sem er um allar bölsýnishugsanir eða vanlíðan eða þunglyndiseinkenni. Ef sjúklingur verður æstur eða fær þunglyndiseinkenni meðan hann er á YENTREVE meðferð skal leita eftir sértækri lækniástoð, þar sem þunglyndi er alvarlegur sjúkdómur. Ef ákveðið er að hefja þunglyndislyfjameðferð þá er ráðlagt að hætta smám saman á YENTREVE (sjá kafla 4.2).

#### *Notkun hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri*

Ekki ætti að nota YENTREVE til að meðhöndla börn og unglinga undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðan (tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árársarhneigð, mótþrói og reiði) kom oft fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem voru meðhöndluð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið að meðhöndla, byggt á klínískri þörf, þarf að fylgjast vandlega með því hvort sjálfsvígseinkenni koma fram hjá sjúklingnum (sjá kafla 5.1). Að auki skortir langtíma upplýsingar um öryggi hjá börnum og unglingum um vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska (sjá kafla 4.8).

#### *Lyf sem innihalda duloxetin*

Duloxetin er skráð undir mismunandi vörumerkjum með nokkrum ábendingum (meðferð á taugaverkjum vegna sykursýki, alvarlegum þunglyndislotum, almennri kvíðaröskun og áreynsluþvagleka). Forðast skal notkun á fleiri en einum af þessum lyfjum samtímis.

#### *Lifrabólga/Aukin lifrarensím*

Greint hefur verið frá lifrarskaða við notkun duloxetins (sjá kafla 4.8), þar með talið verulegri hækkun á lifrarensímum (>10 sinnum eðlileg efri mörk), lifrabólgu og gulu. Flest tilvikin áttu sér stað á fyrstu mánuðum meðferðar. Mynstur lifrarskemmdanna var aðallega innan lifrarfrumnanna. Nota skal duloxetin með varúð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem tengjast lifrarskaða.

#### *Hvíldaróþol/skynhreyfiefirðarleysi*

Notkun duloxetins hefur verið tengt myndun hvíldaróþols, sem einkennist af huglægu óþægilegu eða tilfinnanlegu eirðarleysi og þörf á hreyfingu og einnig oft vangetu til þess að standa eða sitja kyrr. Þetta á sér oftast stað á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að auka skammta hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni.

#### *Súkrósi*

YENTREVE hörð sýrupolin hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæft arfgengt frúktósa óþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-isomaltasa skort skulu ekki taka lyfið.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

*Mónóamín oxidasa hemlar (MAO-hemlar):* vegna hættu á serótónínheilkenni, á ekki að nota duloxetin samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum (MAO-hemlar), eða innan 14 daga eftir að meðferð er hætt með MAO-hemli. Með hliðsjón af helmingunartíma duloxetins, skulu líða minnst 5 dagar frá því að meðferð er hætt með YENTREVE áður en meðferð er hafin með MAO-hemli (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliða notkun á YENTREVE og sérhæfðum, afturkræfum MAO-hemlum eins og moclobemíði (sjá kafla 4.4). Sýklalyfið linezolíð er afturkræfur ósérhæfður MAO-hemill og ætti ekki að gefa sjúklingum sem fá meðferð með YENTREVE (sjá kafla 4.4).

*Lyf sem hamla CYP1A2:* Þar sem CYP1A2 tekur þátt í umbroti duloxetins, er líklegt að samhliða notkun duloxetins með öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetins. Fluvoxamin (100 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP1A2 hemill, lækkaði greinanlega plasma úthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og 6 faldaði  $AUC_{0-t}$ . Því ætti ekki að gefa YENTREVE samhliða öflugum CYP1A2 hemlum eins og fluvoxamini (sjá kafla 4.3).

*Lyf með áhrif á miðtaugakerfið:* gæta skal varúðar þegar YENTREVE er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið, þar með talið áfengi og róandi lyf (benzodiazepín lyf, morfnlík lyf, sefandi lyf, phenobarbital lyf, andhistamín með róandi verkun).

*Serótónvirk efni:* Mjög sjaldgæf tilvik eru um serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI/SNRI lyf samhliða serótónvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef YENTREVE er gefið samhliða serótónvirkum efnum eins og SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eins og clomipramini og amitriptylini, MAO-hemlum eins og moclobemíði eða linezolíði, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eða triptan lyfjum, tramadoli, pethidini og tryptophani (sjá kafla 4.4).

### *Áhrif duloxetins á önnur lyf*

*Lyf sem eru umbrotin af CYP1A2:* Engin marktæk áhrif á lyfjahvörf teófýllíns, sem er CYP1A2 hvarfefni, þegar það var gefið samtímis duloxetini (60 mg tvisvar á dag).

*Lyf umbrotin af CYP2D6:* duloxetin er miðlungs öflugur CYP2D6 hemill. Þegar duloxetin var gefið í 60 mg skammti tvisvar á dag með stökum skammti af desipramíni, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst AUC desipramíns þrefalt. Samtímis gjöf duloxetins (40 mg tvisvar á dag) eykur jafnvægis AUC tolterodins (2 mg tvisvar á dag) um 71% en hefur ekki áhrif á lyfjahvörf virka 5-hydroxy umbrotsefnisins og ekki er mælt með skammtaádlögun. Ef duloxetin er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidón, þríhringlaga geðdeyfðarlyf [TCAs] svo sem nortriptylín, amitriptylín og ímipramin) skal það gert með varúð sérstaklega ef þau eru með þröngan lækningalegan stuðul (svo sem flekainíð, própafenón og metóprólól).

*Getnaðarvarnartöflur og aðrir sterar:* niðurstöður *in vitro* rannsókna sýna að duloxetin virkjar ekki ensímvirkni CYP3A. Sérstakar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfjanna hafa ekki verið framkvæmdar.

*Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf:* Gæta skal varúðar þegar duloxetin er notað samtímis segavarnarlyfjum til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyfjum vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á blæðingum sem rekja má til milliverkunar. Hækkar á INR (*International Normalized Ratio*) gildum hafa komið fram þegar sjúklingum er gefið duloxetin samtímis warfaríni. Samhliða notkun duloxetins og warfaríns við stöðugt ástand í heilbrigðum einstaklingum í klínískri lyfjafraeðirannsókn sýndi hins vegar ekki fram á marktæka breytingu á INR frá grunnlínu eða á lyfjahvörfum R- eða S- warfaríns.

### *Áhrif annarra lyfja á duloxetin*

*Sýrubindandi lyf og H2 blokkar:* samtímis gjöf YENTREVE með sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og magnesíum eða með famotidini hafði engin marktæk áhrif á frásogshraða eða magn duloxetins sem frásogaðist eftir inntöku 40 mg skammts.

*Lyf sem virkja CYP1A2:* Þýðisgreining á lyfjahvörfum hefur sýnt að reykingamenn hafa næstum 50% lægri duloxetin styrk í plásma samanborið við þá sem reykja ekki.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### *Frjósemi*

Duloxetin hafði ekki áhrif á frjósemi karla, augljós áhrif á konur komu aðeins fram eftir skammta sem leiddu til eiturvekana á móður.

##### *Meðganga*

Ekki eru fyrirbyggjandi fullnægjandi upplýsingar um notkun duloxetins hjá þunguðum konum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt skaðleg áhrif á frjósemi við almenna útsetningu fyrir duloxetini (AUC) sem var lægri en mesta klíníska útsetningin (sjá kafla 5.3).

Möguleg hættu hjá mönnum er óþekkt.

Faraldsfræðileg gögn gefa til kynna að notkun SSRI lyfja á meðgöngu, sérstaklega á seinni hluta meðgöngu, geta aukið áhættu á þrálátum lungnaháþrýstingi hjá nýfæddum börnum (PPHN). Þó svo að engar rannsóknir hafi kannað tengsl PPHN við SNRI lyf, er ekki hægt að útiloka þessa áhættu með duloxetini þegar tekið er tillit til sambærilegrar verkunar lyfsins (serótónín endurupptökuhemill).

Eins og við á um önnur serótónín virk lyf, geta fráhrarfseinkenni gert vart við sig hjá nýburanum ef móðirin hefur tekið duloxetin skömmu fyrir fæðingu. Fráhrarfseinkenni tengd duloxetini geta meðal annars verið minnkuð vöðvaspenna, skjálfti, taugaspenna, erfiðleikar við fæðugjöf, öndunarerfiðleikar og flog. Flest tilfelli hafa komið fram annað hvort við fæðingu eða innan fárra daga frá fæðingu.

YENTREVE skal einungis notað á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir mögulega hættu fyrir fóstrið. Konum skal ráðlagt að láta lækinn sinn vita ef þær verða barnshafandi eða hafa í hyggju að verða það meðan á meðferð stendur.

##### *Brjóstgjöf*

Duloxetin skilst mjög lítillega út í brjóstamjólki manna, þetta er byggt á rannsóknum á 6 mjólkandi sjúklingum, sem ekki voru með barn á brjósti. Áætlaður daglegur skammtur ungbarnsins á grundvelli mg/kg er u.þ.b. 0,14% af þeim skammti sem móðirin fær (sjá kafla 5.2). Brjóstgjöf er frábending fyrir notkun YENTREVE (sjá kafla 4.3) þar sem örugg notkun duloxetins hjá ungbörnum er ekki þekkt.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. YENTREVE gæti valdið róandi áhrifum og sundli. Leiðbeina skal sjúklingum um að ef þeir finna fyrir róandi áhrifum eða sundli skulu þeir forðast athafnir sem gætu reynst hættulegar, svo sem að aka eða stjórna vélum.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### *a. Samantekt á öryggi*

Algengustu aukaverkanirnar sem vart varð við hjá sjúklingum á YENTREVE meðferð voru ógleði, höfuðverkur, munnþurrkur, svefnhöfgi og sundl. Samt sem áður voru meirihluti algengra aukaverkana vægar til miðlungs alvarlegar, þær byrjuðu venjulega skömmu eftir upphaf meðferðar og flestar höfðu tilhneigingu til að dvína, jafnvel þegar meðferð var haldið áfram.

##### *b. Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu*

Tafla 1 sýnir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um í almennum aukaverkanatilkynningum og sem komu fram í samanburðarrannsóknum við lyfleysu.

##### *Tafla 1: Aukaverkanir*

Áætluð tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ),

mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>				
		Barkakýlisbólga		
<i>Ónæmiskerfi</i>				
		Ofnæmis-sjúkdómar	Bráðaofnæmis-viðbrögð	
<i>Innkirtlar</i>				
		Skjaldvaka-brestur		
<i>Efnaskipti og næring</i>				
	Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum með sykursýki) Blóðnatríum-lækkun Óeðlileg seyting þvagstemmuvaka (SIADH) <sup>6</sup>	
<i>Geðræn vandamál</i>				
	Svefnleysi Æsingur Minnkuð kynhvöt Kvíði Svefntruflanir	Tannagnístran Vistarfirring Sinnuleysi Afbrigðileg fullnæging Afbrigðilegir draumar	Sjálfsvígs-tengd hegðan <sup>5,6</sup> Sjálfsvígs-hugleiðingar <sup>5,7</sup> Geðhæð <sup>6</sup> Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði <sup>4,6</sup>	
<i>Taugakerfi</i>				
	Höfuðverkur Sundl Svefnhöfgi Svefnþrunging Skjálfti Náladofi	Taugaóstyrkur Athyglisruflanir Bragðskyns-truflun Slæm svefngæði	Serótónín heilkenni <sup>6</sup> Krampar <sup>1,6</sup> Vöðvaykkja-krampi <sup>6</sup> Hvíldaróþol <sup>6</sup> Skynhreyfi-eirðarleysi <sup>6</sup> Utanstrýtu-einkenni <sup>6</sup> Hreyfibilun Fótaóeirð (Restless legs syndrome)	
<i>Augu</i>				
	Þokusýn	Ljósopsstæring Sjónskerðing Augnþurrkur	Gláka	
<i>Eyru og vöfundarhús</i>				



	Svimi	Eyrnasuð <sup>1</sup> Eyrnaverkur		
<i>Hjarta</i>				
		Hjartsláttarónot Hraðtaktur	Hjartsláttar- truflanir ofan slegils, aðallega gátta- titringur <sup>6</sup>	
<i>Æðar</i>				
	Háþrýstingur <sup>3,7</sup> Andlitsroði	Yfirlið <sup>2</sup> Hækkaður blóðþrýstingur	Hættuleg blóðþrýstings- hækkun Réttstöðu- blóðþrýstings- fall <sup>2</sup> Útlimakuldi	
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>				
		Geispar	Herpingur í kverkum Blóðnasir	
<i>Meltingarferi</i>				
Ógleði Munnþurrkur Hægðatregða	Niðurgangur Kviðverkir Uppköst Meltingar- truflun	Blæðing í maga og görnum <sup>7</sup> Maga- og Garnabólga Munnbólga Ropi Magabólga Kyngingar-tregða Vindgangur Andremma	Blóðhægðir Smásæ ristilbólga <sup>9</sup>	
<i>Lifur og gall</i>				
		Lifrabólga <sup>3</sup> Hækkuð lifrarendím (ALT, AST, alkalískur fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabilun <sup>6</sup> Gula <sup>6</sup>	
<i>Húð og undirhúð</i>				
	Aukin svitamyndun	Útbrot Nætursviti Ofsakláði Snertiofnæmi Kaldur sviti Aukin tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni <sup>6</sup> Ofsabjúgur <sup>6</sup> Ljósnaemi	Æðabólga í húð
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>				
		Stoðkerfisverkur Vöðvastífni Vöðvakrampar Kjálkastjarfi	Vöðvakippir	
<i>Nýru og þvagferi</i>				

		Þvagðik Þvaglátstregða Næturmiga Tíð þvaglát Óeðlileg lykt af þvaginiu	Þvagteppa <sup>6</sup> Ofsamiga Minnkað þvagflæði	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
		Blæðing í æxlunarfærum kvenna Tíðahvarfa- einkenni	Óeðlilegar tíðablæðingarM jólkurflæði Mjólkur- kveikjublæði	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
Þreyta	Þróttleysi Kuldahrollur	Brjóstverkur <sup>7</sup> Dettni <sup>8</sup> Einkennileg líðan Kuldatilfinning Þorsti Lasleiki Hita- tilfinning	Sérkennilegt göngulag	
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>				
		Þyngdartap Þyngdaraukning Hækkað kólesteról í blóði Hækkaður kreatín fosfókínasi í blóði	Hækkað kalíum í blóði	

<sup>1</sup> Einnig hefur verið greint frá tilfellum af krömpum og eyrnasuði að meðferð lokinni.

<sup>2</sup> Greint hefur verið frá réttstöðublóðþrýstingsfalli og yfirliði sérstaklega við upphaf meðferðar

<sup>3</sup> Sjá kafla 4.4.

<sup>4</sup> Greint hefur verið frá tilfellum af árásarhneigð og reiði, einkum við upphaf meðferðar eða eftir að meðferð lýkur.

<sup>5</sup> Greint hefur verið frá tilfellum af sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstengdri hegðun meðan á duloxetin meðferð stendur eða stuttu eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

<sup>6</sup> Áætluð tíðni út frá aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu sem ekki hafa sést í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

<sup>7</sup> Ekki tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu.

<sup>8</sup> Dettni var algengari hjá öldruðum (≥ 65 ára).

<sup>9</sup> Áætluð tíðni út frá heildargögnum úr klínískum rannsóknum.

### c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Algengt er að fráhrarfseinkenni komi fram þegar hætt er að taka duloxetin (sérstaklega ef hætt er skyndilega). Algengast er að greint sé frá sundli, skyntruflunum (þar með talið náladofa eða tilfinningu um raflost, sérstaklega í höfði), svefntruflunum (þ.m.t. svefnleysi og ofsalegum draumum), þreytu, svefnhöfga, geðæsingi eða kvíða, ógleði og/eða uppköstum, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgangi, ofsvita og svima.

Almennt gildir um sérhæfða serótónín endurupptöku hemla (SSRI lyf) og serótónín/noradrenalín endurupptöku hemla (SNRI lyf) að þessi einkenni eru væg eða hófleg og skammvinn, hinsvegar, geta

þau verið hjá sumum sjúklingum alvarleg og/eða langvinn. Þess vegna er mælt með lækun skammta hægt og rólega þegar duloxetin meðferðin er ekki lengur talin nauðsynleg (sjá kafla 4.2 og 4.4).

QT-bil leiðrétt með tilliti til hjartsláttartíðni hjá sjúklingum sem fengu duloxetin var ekki frábrugðið því sem sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Enginn klínískt mikilvægur munur var á QT, PR, QRS eða QTcB mælingum milli sjúklinga sem fengu duloxetin og þeirra sem fengu lyfleysu.

Í 12 vikna bráðafasa í þremur klínískum rannsóknum á duloxetini hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki, sást lítil en tölfræðilega marktæk hækkun á blóðsykri í fastandi ástandi hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með duloxetini. HbA<sub>1c</sub> gildi voru stöðug bæði hjá sjúklingum meðhöndluðum með duloxetini og lyfleysu. Í framlengdum fasa rannsókna, sem stóð í allt að 52 vikur, varð hækkun á HbA<sub>1c</sub> gildum hjá bæði duloxetini hópnum og þeim sem fengu hefðbundna meðferð, en meðalhækkunin var 0,3% hærri hjá hópnum meðhöndluðum með duloxetini. Það varð einnig lítil hækkun á fastandi blóðsykri og heildarkólesteróli hjá sjúklingunum sem fengu duloxetin á meðan að rannsóknargildi voru lítillega lækkuð í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## 4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnunartilfellum, eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum, með duloxetin skömmtnun af stærðinni 5400 mg. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í blönduðum ofskömmtnunartilvikum, en einnig með duloxetini einu sér við u.þ.b. 1000 mg skammt. Einkenni ofskömmtnunar (duloxetin eitt og sér eða í samsetningu með öðrum lyfjum) eru svefnhöfgi, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraðtaktur.

Ekki er þekkt sértækt mótefni við duloxetini en ef serótóníneinkenni fylgja, má íhuga sértæka meðferð (svo sem cýpróheptadín og/eða stjórnun á líkamshita). Haldið öndunarvegi opnum. Mælt er með vöktun á hjarta og lífsmörkum, ásamt viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Magatæming kemur til greina skömmu eftir inntöku eða hjá sjúklingum með einkenni. Lyfjakol geta verið gagnleg til að draga úr frásogi. Duloxetin hefur stórt dreifirúmmál og því er ólíklegt að notkun þvagræsilyfja, blóðskipti og blóðsín komi að notum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur þunglyndislyf. ATC flokkur: N06AX21

#### *Verkunarháttur*

Duloxetin er blandaður serótónín (5-HT) og noradrenalín (NA) endurupptökuhemill. Það hefur veik hamlandi áhrif á endurupptöku dópamíns en enga marktæka sækni í histamínvirka, dópamínvirka, kólínvirka og adrenvirka viðtaka.

#### *Lyfhrif*

Í dýrarrannsóknum, veldur aukið magn 5-HT og NE í mænu á spjaldbeinssvæði meiri vöðvaspennu í þvagrás vegna aukinnar örvunar pudendaltaugar til hringvöðvans sem lokar þvagrás, en þó eingöngu á meðan þvagblaðran er að fyllast. Talið er að svipuð áhrif í konum leiði til sterkari lokunar á þvagrásinni við áreynslu á meðan blaðran er að fyllast sem gæti skýrt virkni duloxetins þegar konur eru meðhöndlaðar við áreynsluþvagleka.

### *Verkun og öryggi*

Virgni duloxetins 40 mg gefið tvisvar á dag við áreynsluþvagleka var staðfest í fjórum tvíblindum samanburðarrannsóknum við lyfleysu, þar sem 1913 konur (22 til 83 ára) með áreynsluþvagleka voru valdar með slembivali; þar af voru 958 sjúklingar valdir með slembivali til að fá duloxetin og 955 fengu lyfleysu. Mælikvarði fyrsta endapunkts var tíðni þvagleka (Incontinence Episode Frequency (IEF)) samkvæmt dagbókum og mat á áhrifum þvagleka á lífsgæði með spurningalista (an incontinence specific quality of life questionnaire score (I-QOL)).

*Tíðni þvagleka:* í öllum fjórum rannsóknunum sýndi hópurinn sem fékk duloxetin 50% eða meiri lækkun á miðgildi í tíðni þvagleka (IEF) samanborið við 33% í hópnum sem fékk lyfleysu. Munur fannst í öllum heimsóknum eftir 4 vikna lyfjameðferð (duloxetin 54% og lyfleysa 22%), 8 vikna meðferð (52% og 29%) og 12 vikna meðferð (52% og 33%).

Allir sem svöruðu duloxetini svöruðu meðferð innan 2 vikna í viðbótarrannsókn sem takmarkaðist við sjúklinga með alvarleg einkenni áreynsluþvagleka.

Virgni YENTREVE hefur ekki verið metin fyrir lengri tíma en 3 mánuði í samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning af YENTREVE samanborið við lyfleysu hjá konum með vægan áreynsluþvagleka sem er skilgreint í slembivals rannsóknum sem tíðni áreynsluþvagleka < 14 á viku. Enginn ávinningur kann að nást með YENTREVE hjá þessum konum umfram þann sem næst með hefðbundnum ráðleggingum varðandi hegðunarmynstur.

*Lífsgæði:* Lífsgæði bötnuðu marktækt meira hjá hópnum sem fékk duloxetin samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu, skv. niðurstöðum mats á áhrifum þvagleka á lífsgæði með spurningalista (I-QOL) (batnaði um 9,2 stig samanborið við 5,9 stig,  $p < 0,001$ ). Marktækt fleiri konur sem fengu duloxetin töldu einkenni áreynsluþvagleka minni með meðferðinni samanborið við konurnar sem fengu lyfleysu (64,6% samanborið við 50,1%,  $p < 0,001$ ) samkvæmt mælingu með PGI spurningarlista (Global of Improvement Scale).

*YENTREVE og skurðaðgerð við þvagleka:* til eru takmarkaðar upplýsingar sem benda til þess að ávinningur af YENTREVE sé ekki minni hjá konum með áreynsluþvagleka sem hafa áður gengist undir skurðaðgerð við þvagleka.

*YENTREVE og grindarbotnsþjálfun:* YENTREVE dró meira úr tíðni þvagleka samanborið við hvort sem er lyfleysu eða grindarbotnsþjálfun eina sér í 12 vikna tvíblindri, samanburðarrannsókn með slembivali við lyfleysu. Samsett meðferð (duloxetin + grindarbotnsþjálfun) gaf betri árangur mælt með notkun binda og skilyrtum mælingum á lífsgæðum en YENTREVE eitt sér eða grindarbotnsþjálfun ein sér.

### *Börn*

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á YENTREVE hjá öllum undirhópum barna með alvarlega þunglyndisröskun, útlæga taugaverki vegna sykursýki og almenna kvíðaröskun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Duloxetin er gefið sem ein handhverfa. Duloxetin er mikið umbrotið af mörgum oxunar ensímum (CYP1A2 og hinu margbreytilega CYP2D6) og síðan samtengt. Einstaklingsbundin lyfjahvörf duloxetins eru mjög breytileg (almennt 50-60%), að hluta til vegna kyns, aldurs, reykinga og mismunandi umbrotsvirkni CYP2D6.

*Frásog:* Duloxetin frásogast vel eftir inntöku með  $C_{max}$  6 tímum eftir inntöku. Heildaraðgengi duloxetins eftir inntöku er á bilinu frá 32% til 80% (meðaltal 50%; N=8 einstaklingar). Matur lengir tímann sem tekur að ná hámarksþétni úr 6 í 10 tíma og hefur lítilsháttar áhrif til lækkunar magnsins sem frásogast (um 11%).

*Dreifing:* Duloxetin er um 96% bundið plasmapróteinum í mönnum. Duloxetin binst bæði albúminu og alfa-1 súru glýkópróteini. Próteinbinding er hvorki háð skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi.

*Umbrot:* Duloxetin er mikið umbrotið og umbrotsefnin eru að mestu skilin út með þvagi. Bæði CYP2D6 og CYP1A2 hvetja myndun tveggja meginumbrotsefnanna, sem eru glúkúróníðsamtengingar af 4-hýdroxý duloxetini og súlfatsamtengingar af 5-hydroxy,6-methoxy duloxetini. Umbrotsefni duloxetins í blóði eru talin óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsóknum. Lyfjahlvörf duloxetins hjá sjúklingum með hæg umbrot með tilliti til CYP2D6 hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að plasmagildi duloxetins séu hærri hjá þessum sjúklingum.

*Brotthvarf:* Helmingunartími brotthvarfs duloxetins eftir inntöku er á bilinu 8 til 17 tímar (meðaltal 12 tímar). Eftir gjöf í bláæð er plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 22 l/klst. til 46 l/klst. (meðaltal 36 l/klst.) Eftir inntöku er greinanleg plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 33 til 261 l/klst. (meðaltal 101 l/klst.).

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

*Kyn:* sýnt hefur verið fram á mismunandi lyfjahlvörf hjá körlum og konum (greinanleg plasma úthreinsun er um það bil 50% lægri í konum). Vegna skörunar á úthreinsun réttlæta mismunandi lyfjahlvörf kynjanna ekki að ráðlagt sé að nota lægri skammta fyrir konur.

*Aldur:* Sýnt hefur verið fram á mun á lyfjahlvörfum hjá ungum og öldruðum ( $\geq 65$  ára) konum (AUC er um 25% herra og helmingunartími er um 25% lengri hjá öldruðum), þó er hann ekki nægjanlegur til að réttlæta skammtaaðlögun.

*Skert nýrnastarfsemi:* sjúklingar í skilun með lokastigs nýrnabilun höfðu tvöfalt herra duloxetin  $C_{max}$  og AUC gildi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Upplýsingar um lyfjahlvörf duloxetins eru takmarkaðar hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

*Skert lifrarstarfsemi:* miðlungs alvarlegur lifrarsjúkdómur (Child Pugh Class B) hefur áhrif á lyfjahlvörf duloxetins. Greinanleg plasma úthreinsun duloxetins var 79% minni og greinanlegur helmingunartími útskilnaðar 2,3 sinnum lengri og AUC var 3,7 sinnum meiri hjá sjúklingum með miðlungs alvarlegan lifrarsjúkdóm samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahlvörf duloxetins og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

*Mæður með barn á brjósti:* Losun duloxetins var rannsökuð í 6 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Duloxetin finnst í brjóstamjólk og stöðug þéttni í brjóstamjólk er um fjórðungur þess sem finnst í plasma. Magn duloxetins í brjóstamjólk er u.þ.b. 7  $\mu\text{g}/\text{dag}$  þegar 40 mg eru tekin tvisvar á dag. Mjólkurmyndun hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf duloxetins.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Duloxetine olli ekki skemmdum á erfðaeftni í hefðbundnum rannsóknum og var ekki krabbameinsvaldandi í rottum. Fjölkjarna frumur fundust í lifur án annarra vefjameinafræðilegra breytinga í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Undirliggjandi verkunarháttur og klínískt gildi eru óþekkt.

Kvenkyns mýs sem fengu duloxetin í 2 ár höfðu hækkað nýgengi lifrarfrumukirtilsæxlis og þekjuvefskrabbameins, en eingöngu við háa skammta (144 mg/kg/dag), og voru æxlin talin stafa af hækkuðum lifrarfrymisagnarensímum. Þýðing þessara músagagna fyrir menn er óþekkt. Kvenkyns rottur sem fengu duloxetin fyrir mökun, á mökunartíma og snemma á meðgöngutíma borðuðu minna á meðgöngu og voru léttari, höfðu raskanir á tíðahring, eignuðust færri lifandi afkvæmi sem höfðu minni lífslíkur og afkvæmin uxu hægar við almenna útsetningu sem er talin vera að mestu við hámarks klínísku útsetningu (AUC). Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísu hjá kaninum, fannst hækkuð tíðni hjarta- og æðavanskapanna og beinavanskapanna við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC). Ekki varð vart við vanskapanir í annarri rannsókn þar sem gefnir voru hærri skammtar af öðru

salti duloxetins. Rannsóknir á eituráhrifum í rottum fyrir og eftir fæðingu sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC).

Rannsóknir á ungum rottum sýna skammvinn áhrif á taugaatferli ásamt verulega minnkaðri líkamsþyngd og fæðuinntöku, virkjun lifrarensíma, frymisbólumyndun (vacuolation) í lifrarfrumum við 45 mg/kg/dag. Almennar eitrunarupplýsingar um duloxetin hjá ungum rottum voru svipaðar og hjá fullorðnum rottum. Stig þar sem engra aukaverkana verður vart var áætlað 20 mg/kg/dag.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### **Innihald hylkis:**

Hýprómellósi  
Hýprómellósa acetat succinat  
Súkrósi  
Sykurperlur  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Þríetýl sítrat

#### **Hylkisbotn**

Gelatin  
Natríumlaurýlsúlfat  
Títantvíoxíð (E171)  
Indígókarmín (E132)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Ætilegt (edible) svart blek

#### **Ætilegt blek:**

Samtengt svart járnnoxíð (E172)  
Própýlenglýkól  
Shellac

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pólývínýlklóríð (PVC), Pólýetýlen (PE), og Pólýklórótrifluoroetýlen (PCTFE) þynnupakkningar sem er lokað með álþynnu.

Pakkningastærðir 28, 56, 98, 140 og 196 (2x98) hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/280/002

EU/1/04/280/003

EU/1/04/280/004

EU/1/04/280/005

EU/1/04/280/006

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. ágúst 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. júní 2009

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

YENTREVE 20 mg hörð sýrupolin hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 20 mg af duloxetini (sem dhýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hylki getur innihaldið allt að 37 mg súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart sýrupolið hylki.

Ógegnsætt blátt, áletrað með '20 mg' og lokað með ógegnsæju appelsínugulu loki, áletrað með '9544'.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

YENTREVE er ætlað konum til meðferðar á miðlungs til alvarlegum áreynsluþvagleka.

YENTREVE er ætlað til meðferðar fyrir fullorðna.

Varðandi frekari upplýsingar sjá kafla 5.1.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af YENTREVE er 40 mg tvisvar á dag án tillits til máltíða. Eftir 2-4 vikna meðferð, skal meta sjúklinga aftur með tilliti til virkni og hvernig meðferðin þolist. Betra getur verið fyrir suma sjúklinga að byrja meðferð með 20 mg skammti tvisvar á dag í tvær vikur áður en skammturinn er aukinn í ráðlagðan skammt sem er 40 mg tvisvar á dag. Að auka skammtinn smám saman getur dregið úr hættunni á ógleði og svima, en ekki alveg komið í veg fyrir hana.

Upplýsingar um virkni YENTREVE 20 mg tvisvar á dag eru hins vegar takmarkaðar.

Virkni YENTREVE hefur ekki verið metin fyrir lengri tíma en 3 mánuði í samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Endurskoða skal ávinning af meðferðinni með reglulegu millibili.

Iðkun grindarbotnsæfinga og meðferð með YENTREVE getur gefið betri árangur en önnur hvor meðferðin ein sér. Ráðlagt er að íhuga samhliða iðkun grindarbotnsæfinga.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

YENTREVE má ekki að gefa konum með lifrarsjúkdóm með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 til 80 ml/mín). YENTREVE má ekki gefa sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín; sjá kafla 4.3 og 5.2).



### *Börn*

Öryggi og verkun duloxetins í meðferð við útlægum taugaverkjum vegna sykursýki hefur ekki verið rannsakað. Engin gögn eru fyrirleggjandi.

### *Sérstakir sjúklingahópar*

#### *Aldraðir*

Aldraðir skulu meðhöndlaðir með varúð.

#### *Meðferð hætt*

Forðast skal að hætta snögglega að taka lyfið. Þegar hætt er á meðferð með YENTREVE skal skammturinn lækkaður hægt og rólega á einum til tveimur vikum til þess að koma í veg fyrir hættuna á fráhrarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef fráhrarfseinkenni koma fram eftir að skammtur hefur verið lækkaður eða eftir að meðferð er hætt má íhuga að halda áfram meðferð á sama skammti og ávísað var áður. Í framhaldi af því getur læknirinn haldið áfram að lækka skammtinn en mun hæggar en áður.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

YENTREVE á ekki að nota samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum - MAO-hemlar (sjá kafla 4.5).

Ekki ætti að nota YENTREVE samhliða CYP1A2 hemlum, eins og fluvoxamini, ciprofloxacini eða enoxacini, því það veldur hækkaðri plasmáþétti duloxetins (sjá kafla 4.5).

Mikið skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín) (sjá kafla 4.4).

Ekki má hefja meðferð með YENTREVE hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórn á vegna hugsanlegra hættu á hættulegri blóðþrýstingshækkun hjá sjúklingunum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### *Gedhæð og krampar*

YENTREVE skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um gedhæð, eða sem hafa greinst með gedhvarfasýki og/eða krampa.

#### *Serótónínheilkenni*

Eins og við á um önnur serótónvirk efni, getur serótónínheilkenni verið lífshættulegt ástand og getur komið fram við meðferð með duloxetíni, einkum við samtímis meðferð með öðrum serótónvirkum efnum (þ.m.t. SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eða triptönum), efnum sem hemja umbrot serótóníns eins og MAO-hemlum, eða með geðlyfjum eða öðrum dópamínblökkum sem geta haft áhrif á serótónvirk taugaboðefnakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta komið fram sem breytingar á geði (t.d. æsingur, ofskynjun, dá), einkenni frá sjálfvirka taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), tauga- og vöðvafrávik (t.d. ofviðbrögð, vanhnitun (incoordination)) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur).

Ef taka á klíniska ábyrgð á sjúklingum sem fá samtímis meðferð með duloxetini og öðrum serótónvirkum efnum sem geta haft áhrif á serótónvirk og/eða dópamínvirk taugaboðefnakerfi, er ráðlegt að fylgjast vel með sjúklingunum, einkum í upphafi meðferðar og ef skammtar eru hækkaðir.

#### *Jóhannesarjurt*

Tíðni aukaverkana getur aukist ef YENTREVE er notað samhliða náttúruæfnum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

#### *Ljósopsstæring*

Ljósopsstæringu hefur verið lýst og tengd við duloxetin, því ætti að nota duloxetin með varúð hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting, eða með þekkta hættu á bráðri þrönghornsgláku.

#### *Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni*

Hjá sumum sjúklingum hefur duloxetin verið tengt hækkun á blóðþrýstingi og klínískt marktækum háþrýstingi. Þetta getur verið vegna noraðrenvirka áhrifa duloxetins. Greint hefur verið frá tilfellum af hættulegri blóðþrýstingshækkun með duloxetini, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru með háþrýsting fyrir meðferð. Þar af leiðandi er ráðlagt að fylgjast með blóðþrýstingi sérstaklega á fyrsta mánuði meðferðar hjá sjúklingum með þekktan háþrýsting og/eða aðra hjartasjúkdóma. Nota skal duloxetin með varúð ef aukin hjartsláttartíðni eða hækkaður blóðþrýstingur gæti stofnað ástandi sjúklings í hættu. Einnig skal nota duloxetin með varúð með öðrum lyfjum sem geta skert umbrot þess (sjá kafla 4.5). Íhuga skal annaðhvort lækun skammta eða smám saman hætta meðferð ef sjúklingar finna fyrir viðvarandi hækkun á blóðþrýstingi meðan á duloxetin meðferð stendur (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki næst stjórna á skal ekki hefja meðferð með duloxetini (sjá kafla 4.3).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Plasmaþéttni duloxetins hækkar hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi sem krefst blóðskilunar (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín). Sjá kafla 4.3 um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.2 um sjúklinga með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

#### *Blæðingar*

Lýst hefur verið óeðlilegum blæðingum, svo sem flekkblæðingum, purpura og blæðingum í maga og görnum hjá sérhæfðum serótónín endurupptöku hemlum (SSRI) og serótónín/noradrenalín endurupptöku hemlum (SNRI), þar með talið duloxetín. skal varúðar hjá sjúklingum sem taka blóðþynningarlyf og/eða lyf sem hafa þekkt áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. NSAIDs eða asetýlsalisýl sýra (ASA)), og hjá sjúklingum með þekkta tilhneigingu til blæðinga.

#### *Meðferð hætt*

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er stöðvuð skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum fengu u.þ.b. 44% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með YENTREVE og 24% sjúklinga sem fengu lyfleysu aukaverkanir þegar meðferð var hætt skyndilega.

Hættan á fráhvarfseinkennum sem sjást hjá SSRI og SNRI lyfjum geta verið háð mörgum þáttum þ.á m. lengd og skammti meðferðar og hraða skammtalækkunar. Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp í kafla 4.8. Almennt eru þessi einkenni væg eða hófleg, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum allveruleg. Þau eiga sér yfirleitt stað á fyrstu dögnum eftir að meðferð er hætt, en örsjaldan hefur verið greint frá slíkum einkennum hjá sjúklingum sem hafa óvart gleymt að taka skammt. Almennt séð eru þessi einkenni skammvinn og ganga venjulega til baka innan 2 vikna, þó það geti tekið lengri tíma hjá sumum einstaklingum (2-3 mánuði eða lengur). Þess vegna er mælt með því að þegar hætt er á duloxetin meðferð sé það gert hægt og rólega á tímabili sem spanni ekki minna en 2 vikur, allt eftir þörfum sjúklingsins (sjá kafla 4.2).

#### *Natríumlækkun í blóði*

Tilkynnt hefur verið um tilfelli natríumlækkunar í blóði þegar YENTREVE er gefið, þar með talin tilfelli með natríum gildi í sermi undir 110 mmól/l). Natríumlækkunin gæti verið vegna truflunar á seytingu þvagstemmaþvaka (SIADH). Flest tilfelli natríumlækkunar komu fram hjá öldruðum sjúklingum sérstaklega í tengslum við nýlega sögu eða sjúkdóma sem leiða til breytinga á

vökvajafnvægi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á natríumlækkun í blóði; eins og aldraðir, sjúklingar með skorpulifur eða vessapurrið og sjúklingar á þvagræsilyfjameðferð.

#### *Þunglyndi, sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígstilburðir*

Þó YENTREVE sé ekki ætlað til að meðhöndla þunglyndi, þá inniheldur það duloxetin, sem er einnig notað sem þunglyndislyf. Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi áhætta er til staðar uns marktækur bati fæst. Fylgjast skal náið með sjúklingum uns bati fæst, því ekki er víst að batamerki sjáist á fyrstu vikum meðferðar. Almenn klínísk reynsla er að sjálfsvígsáhættan geti aukist á fyrstu batastigum. Þekkt er að sjúklingum með sögu um sjálfsvígstengda atburði eða þeim sem hafa verulegar sjálfsvígshugsanir áður en meðferð er hafin er mun hættara við sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsmorðshegðun og þess vegna skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á gögnum úr klínískum lyfleysusamanburðarrannsóknum á þunglyndislyfjum til meðferðar á geðsjúkdómum sýnir fram á að tilhneiging til sjálfsvígshægðunar er ríkari meðal sjúklinga, yngri en 25 ára, sem nota þunglyndislyf en þeirra sem fá lyfleysu.

Dæmi eru um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilburði meðan á duloxetin meðferð stendur eða skömmu eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.8). Læknar skulu hvetja sjúklinga til að tilkynna hvenær sem er um allar bölsýnishugsanir eða vanlíðan eða þunglyndiseinkenni. Ef sjúklingur verður æstur eða fær þunglyndiseinkenni meðan hann er á YENTREVE meðferð skal leita eftir sértækri lækniástoð, þar sem þunglyndi er alvarlegur sjúkdómur. Ef ákveðið er að hefja þunglyndislyfjameðferð þá er ráðlagt að hætta smám saman á YENTREVE (sjá kafla 4.2).

#### *Notkun hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri*

Ekki ætti að nota YENTREVE til að meðhöndla börn og unglíngum undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengd hegðan (tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugsanir) og fjandskapur (aðallega árásarhneigð, mótþrói og reiði) kom oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglíngum sem voru meðhöndluð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Ef samt sem áður er ákveðið að meðhöndla, byggt á klínískri þörf, þarf að fylgjast vandlega með því hvort sjálfsvígseinkenni koma fram hjá sjúklingnum (sjá kafla 5.1). Að auki skortir langtíma upplýsingar um öryggi hjá börnum og unglíngum um vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska (sjá kafla 4.8).

#### *Lyf sem innihalda duloxetin*

Duloxetin er skráð undir mismunandi vörumerkjum með nokkrum ábendingum (meðferð á taugaverkjum vegna sykursýki, alvarlegum þunglyndislotum, almennri kvíðaröskun og áreynsluþvagleka). Forðast skal notkun á fleiri en einum af þessum lyfjum samtímis.

#### *Lifrabólga/Aukin lifrarensím*

Greint hefur verið frá lifrarskaða við notkun duloxetins (sjá kafla 4.8), þar með talið verulegri hækkun á lifrarensímum (>10 sinnum eðlileg efri mörk), lifrabólgu og gulu. Flest tilvikin áttu sér stað á fyrstu mánuðum meðferðar. Mynstur lifrarskemmdanna var aðallega innan lifrarfrumnanna. Nota skal duloxetin með varúð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem tengjast lifrarskaða.

#### *Hvíldaróþol/skynhreyfiefirðarleysi*

Notkun duloxetins hefur verið tengt myndun hvíldaróþols, sem einkennist af huglægu óþægilegu eða tilfinnanlegu eirðarleysi og þörf á hreyfingu og einnig oft vangetu til þess að standa eða sitja kyrr. Þetta á sér oftast stað á fyrstu vikum meðferðar. Skaðlegt getur verið að auka skammta hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni.

#### *Súkrósi*

YENTREVE hörð sýrupolin hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæft arfgengt frúktósa óþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-isomaltasa skort skulu ekki taka lyfið.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

*Mónóamín oxidasa hemlar (MAO-hemlar):* vegna hættu á serótónín heilkenni, á ekki að nota duloxetin samhliða ósérhæfðum, óafturkræfum mónóamín oxidasa hemlum (MAO-hemlar), eða innan 14 daga

eftir að meðferð er hætt með MAO-hemli. Með hliðsjón af helmingunartíma duloxetins, skulu líða minnst 5 dagar frá því að meðferð er hætt með YENTREVE áður en meðferð er hafin með MAO-hemli (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliða notkun á YENTREVE og sérhæfðum, afturkræfum MAO-hemlum eins og moclobemíði (sjá kafla 4.4). Sýklalyfið linezolíð er afturkræfur ósérhæfður MAO-hemill og ætti ekki að gefa sjúklingum sem fá meðferð með YENTREVE (sjá kafla 4.4).

*Lyf sem hamla CYP1A2:* Þar sem CYP1A2 tekur þátt í umbroti duloxetins, er líklegt að samhliða notkun duloxetins með öflugum CYP1A2 hemlum auki þéttni duloxetins. Fluvoxamin (100 mg einu sinni á dag), sem er öflugur CYP1A2 hemill, lækkaði greinanlega plasma úthreinsun duloxetins um u.þ.b. 77% og 6 faldaði AUC<sub>0-t</sub>. Því ætti ekki að gefa YENTREVE samhliða öflugum CYP1A2 hemlum eins og fluvoxamini (sjá kafla 4.3).

*Lyf með áhrif á miðtaugakerfið:* gæta skal varúðar þegar YENTREVE er tekið samhliða öðrum lyfjum eða efnum sem verka á miðtaugakerfið, þar með talið áfengi og róandi lyf (benzodiazepín lyf, morfínlík lyf, sefandi lyf, phenobarbital lyf, andhistamín með róandi verkun).

*Serótónvirk efni:* Mjög sjaldgæf tilvik eru um serótónín heilkenni hjá sjúklingum sem nota SSRI/SNRI lyf samhliða serótónvirkum efnum. Gæta skal varúðar ef YENTREVE er gefið samhliða serótónvirkum efnum eins og SSRI lyfjum, SNRI lyfjum, þríhringlaga þunglyndislyfjum eins og clomipramíni og amitríptylíni, MAO-hemlum eins og moclobemíði eða linezolíði, jóhannesarjurt (Hypericum perforatum) eða triptan lyfjum, tramadoli, pethidini og tryptophani (sjá kafla 4.4).

#### *Áhrif duloxetins á önnur lyf*

*Lyf sem eru umbrotin af CYP1A2:* Engin marktæk áhrif á lyfjahvörf teófýllíns, sem er CYP1A2 hvarfefni, þegar það var gefið samtímis duloxetini (60 mg tvisvar á dag).

*Lyf umbrotin af CYP2D6:* duloxetin er miðlungs öflugur CYP2D6 hemill. Þegar duloxetin var gefið í 60 mg skammti tvisvar á dag með stökum skammti af desipramíni, sem er CYP2D6 hvarfefni, jókst AUC desipramíns þrefalt. Samtímis gjöf duloxetins (40 mg tvisvar á dag) eykur jafnvægis AUC tolterodíns (2 mg tvisvar á dag) um 71% en hefur ekki áhrif á lyfjahvörf virka 5-hydroxy umbrotsefnisins og ekki er mælt með skammtaádlögun. Ef duloxetin er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega umbrotin af CYP2D6 (risperidón, þríhringlaga geðdeyfðarlyf [TCAs] svo sem nortríptýlín, amitríptýlín og ímipramín) skal það gert með varúð sérstaklega ef þau eru með þröngan lækningalegan stuðul (svo sem flekainíð, própafenón og metóprólól).

*Getnaðarvarnartöflur og aðrir sterar:* niðurstöður *in vitro* rannsókna sýna að duloxetin virkjar ekki ensímvirkni CYP3A. Sérstakar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum lyfjanna hafa ekki verið framkvæmdar.

*Segavarnarlyf og blóðflöguhemjandi lyf:* Gæta skal varúðar þegar duloxetin er notað samtímis segavarnarlyfjum til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyfjum vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á blæðingum sem rekja má til milliverkunar. Hækkar á INR (*International Normalized Ratio*) gildum hafa komið fram þegar sjúklingum er gefið duloxetin samtímis warfaríni. Samhliða notkun duloxetins og warfaríns við stöðugt ástand í heilbrigðum einstaklingum í klínískri lyfjafræðirannsókn sýndi hins vegar ekki fram á marktæka breytingu á INR frá grunnlínu eða á lyfjahvörfum R- eða S- warfaríns.

#### *Áhrif annarra lyfja á duloxetin*

*Sýrubindandi lyf og H2 blokkar:* samtímis gjöf YENTREVE með sýrubindandi lyfjum sem innihalda ál og magnesíum eða með famotidíni hafði engin marktæk áhrif á frásogshraða eða magn duloxetins sem frásogaðist eftir inntöku 40 mg skammts.

*Lyf sem virkja CYP1A2:* Þýðisgreining á lyfjahvörfum hafa sýnt að reykingamenn hafa næstum 50% lægri duloxetin styrk í plasma samanborið við þá sem reykja ekki.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### *Frjósemi*

Duloxetin hafði ekki áhrif á frjósemi karla, augljós áhrif á konur komu aðeins fram eftir skammta sem leiddu til eiturverkana á móður.

### *Meðganga*

Ekki eru fyrirbyggjandi fullnægjandi upplýsingar um notkun duloxetins hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt skaðleg áhrif á frjósemi við almenna útsetningu fyrir duloxetini (AUC) sem var lægri en mesta klínísku útsetningin (sjá kafla 5.3).

Möguleg hættu hjá mönnum er óþekkt.

Faraldsfræðileg gögn gefa til kynna að notkun SSRI lyfja á meðgöngu, sérstaklega á seinni hluta meðgöngu, geta aukið áhættu á þrálátum lungnaháþrýstingi hjá nýfæddum börnum (PPHN). Þó svo að engar rannsóknir hafi kannað tengsl PPHN við SNRI lyf, er ekki hægt að útiloka þessa áhættu með duloxetini þegar tekið er tillit til sambærilegrar verkunar lyfsins (serótónín endurupptökuhemill).

Eins og við á um önnur serótónín virk lyf, geta fráhrarfseinkenni gert vart við sig hjá nýburanum ef móðirin hefur tekið duloxetin skömmu fyrir fæðingu. Fráhrarfseinkenni tengd duloxetini geta meðal annar verið minnkuð vöðvaspenna, skjálfti, taugaspenna, erfiðleikar við fæðugjöf, öndunarerfiðleikar og flog. Flest tilfelli hafa komið fram annað hvort við fæðingu eða innan fárra daga frá fæðingu.

YENTREVE skal einungis notað á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir mögulega hættu fyrir fóstrið. Konum skal ráðlagt að láta lækinn sinn vita ef þær verða barnshafandi eða hafa í hyggju að verða það meðan á meðferð stendur.

### *Brjóstagjöf*

Duloxetin skilst mjög lítillega út í brjóstmjólk manna, þetta er byggt á rannsóknum á 6 mjólkandi sjúklingum, sem ekki voru með barn á brjósti. Áætlaður daglegur skammtur ungbarnsins á grundvelli mg/kg er u.þ.b. 0,14% af þeim skammti sem móðirin fær (sjá kafla 5.2). Brjóstagjöf er frábending fyrir notkun YENTREVE (sjá kafla 4.3) þar sem örugg notkun duloxetins hjá ungbörnum er ekki þekkt.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. YENTREVE gæti valdið róandi áhrifum og sundli. Leiðbeina skal sjúklingum um að ef þeir finna fyrir róandi áhrifum eða sundli skulu þeir forðast athafnir sem gætu reynst hættulegar, svo sem að aka eða stjórna vélum.

## 4.8 Aukaverkanir

### *a. Samantekt á öryggi*

Algengustu aukaverkanirnar sem vart varð við hjá sjúklingum á YENTREVE meðferð voru ógleði, höfuðverkur, munnþurrkur, svefnhöfgi og sundl. Samt sem áður voru meirihluti algengra aukaverkana vægar til miðlungs alvarlegar, þær byrjuðu venjulega skömmu eftir upphaf meðferðar og flestar höfðu tilhneigingu til að dvína, jafnvel þegar meðferð var haldið áfram.

### *b. Samantekt á aukaverkunum, settar upp í töflu*

Tafla 1 sýnir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um í almennum aukaverkanatilkynningum og sem komu fram í samanburðarrannsóknum við lyfleysu.

### *Tafla 1: Aukaverkanir*

Áætluð tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>				
		Barkakýlisbólga		
<i>Ónæmiskerfi</i>				
		Ofnæmis-sjúkdómar	Bráðaofnæmis-viðbrögð	
<i>Innkirtlar</i>				
		Skjaldvaka-brestur		
<i>Efnaskipti og næring</i>				
	Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð	Hár blóðsykur (einkum tilkynnt hjá sjúklingum með sykursýki) Blóðnatríum-lækkun Óeðlileg seyting þvagstemmuvaka (SIADH) <sup>6</sup>	
<i>Geðræn vandamál</i>				
	Svefnleysi Æsingur Minnkuð kynhvöt Kvíði Svefntruflanir	Tannagnístran Vistarfíring Sinnuleysi Afbrigðileg fullnæging Afbrigðilegir draumar	Sjálfsvígs-tengd hegðan <sup>5,6</sup> Sjálfsvígs-hugleiðingar <sup>5,7</sup> Geðhæð <sup>6</sup> Ofskynjanir Árásarhneigð og reiði <sup>4,6</sup>	
<i>Taugakerfi</i>				
	Höfuðverkur Sundl Svefnhöfgi Svefnþrunging Skjálfti Náladofi	Taugaóstyrkur Athyglis-truflanir Bragðskyns-truflun Slæm svefngæði	Serótónín heilkenni <sup>6</sup> Krampar <sup>1,6</sup> Vöðvaykkja-krampi <sup>6</sup> Hvíldarþol <sup>6</sup> Skynhreyfi-eirðarleysi <sup>6</sup> Utanstrýtu-einkenni <sup>6</sup> Hreyfibilun Fótaóeirð (Restless legs syndrome)	
<i>Augu</i>				
	Þokusýn	Ljósops-stæring Sjónskerðing Augnþurrkur	Gláka	
<i>Eyru og vöfundarhús</i>				
	Svimi	Eyrnasuð <sup>1</sup> Eyrnaverkur		
<i>Hjarta</i>				

		Hjartsláttarónot Hraðtaktur	Hjartsláttar- truflanir ofan slegils, aðallega gátta- titringur <sup>6</sup>	
<i>Æðar</i>				
	Háþrýstingur <sup>3,7</sup> Andlitsroði	Yfirlið <sup>2</sup> Hækkaður blóðþrýstingur	Hættuleg blóðþrýstings- hækkun Réttstöðu- blóðþrýstings- fall <sup>2</sup> Útlimakuldi	
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>				
		Geispar	Herpingur í kverkum Blóðnasir	
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði Munnþurrkur Hægðatregða	Niðurgangur Kviðverkir Uppköst Meltingar- truflun	Blæðing í maga og görnum <sup>7</sup> Maga- og Garnabólga Munnbólga Ropi Magabólga Kyngingar-tregða Vindgangur Andremma	Blóðhægðir Smásæ ristilbólga <sup>9</sup>	
<i>Lifur og gall</i>				
		Lifrabólga <sup>3</sup> Hækkuð lifrarendím (ALT, AST, alkalískur fosfatasi) Bráður lifrarskaði	Lifrabilun <sup>6</sup> Gula <sup>6</sup>	
<i>Húð og undirhúð</i>				
	Aukin svitamyndun	Útbrot Nætursviti Ofsakláði Snertiofnæmi Kaldur sviti Aukin tilhneiging til marbletta	Stevens-Johnson heilkenni <sup>6</sup> Ofsabjúgur <sup>6</sup> Ljósnaemi	Æðabólga í húð
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>				
		Stoðkerfis-verkur Vöðvastífni Vöðvakrampar Kjálkastjarfi	Vöðvakippir	
<i>Nýru og þvaghæri</i>				
		Þvaghik Þvaglátstregða Næturmiga	Þvagteppa <sup>6</sup> Ofsamiga Minnkað	

		Tíð þvaglát Óeðlileg lykt af þvagini	þvagflæði	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
		Blæðing í æxlunarfærum kvenna Tíðahvarfa- einkenni	Óeðlilegar tíðablæðingar Mjólkurflæði Mjólkur- kveikjúblæði	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
Preyta	Þróttleysi Kuldahrollur	Brjóstverkur <sup>7</sup> Dettni <sup>8</sup> Einkennileg líðan Kuldatilfinning Þorsti Lasleiki Hita- tilfinning	Sérkennilegt göngulag	
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>				
		Þyngdartap Þyngdar-aukning Hækkað kólesteról í blóði Hækkaður kreatín fosfókínasi í blóði	Hækkað kalíum í blóði	

<sup>1</sup>Einnig hefur verið greint frá tilfellum af krömpum og eyrnasuði að meðferð lokinni.

<sup>2</sup>Greint hefur verið frá réttstöðublóðþrýstingsfalli og yfirlíði sérstaklega við upphaf meðferðar

<sup>3</sup>Sjá kafla 4.4.

<sup>4</sup>Greint hefur verið frá tilfellum af árásarhneigð og reiði, einkum við upphaf meðferðar eða eftir að meðferð lýkur.

<sup>5</sup>Greint hefur verið frá tilfellum af sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstengdri hegðun meðan á duloxetin meðferð stendur eða stuttu eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

<sup>6</sup>Áætluð tíðni út frá aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu sem ekki hafa sést í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

<sup>7</sup>Ekki tölfræðilega marktækur munur miðað við lyfleysu.

<sup>8</sup>Dettni var algengari hjá öldruðum (≥ 65 ára).

<sup>9</sup>Áætluð tíðni út frá heildargögnum úr klínískum rannsóknum.

### c. Lýsing á völdum aukaverkunarum

Algengt er að fráhrarfseinkenni komi fram þegar hætt er að taka duloxetin (sérstaklega ef hætt er skyndilega). Algengast er að greint sé frá sundli, skyntruflunum (þar með talið náladofa eða tilfinningu um raflost, sérstaklega í höfði), svefntruflunum (þ.m.t. svefnleysi og ofsalegum draumum), þreytu, svefnhöfga, geðæsingi eða kvíða, ógleði og/eða uppköstum, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgangi, ofsvita og svima.

Almennt gildir um sérhæfða serótónín endurupptöku hemla (SSRI lyf) og serótónín/noradrenalín endurupptöku hemla (SNRI lyf) að þessi einkenni eru væg eða hófleg og skammvinn, hinsvegar, geta þau verið hjá sumum sjúklingum alvarleg og/eða langvinn. Þess vegna er mælt með lækun skammta hægt og rólega þegar duloxetin meðferðin er ekki lengur talin nauðsynleg (sjá kafla 4.2 og 4.4).



QT-bil leiðrétt með tilliti til hjartsláttartíðni hjá sjúklingum sem fengu duloxetin var ekki frábrugðið því sem sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Enginn klínískt mikilvægur munur var á QT, PR, QRS eða QTcB mælingum milli sjúklinga sem fengu duloxetin og þeirra sem fengu lyfleysu.

Í 12 vikna bráðafasa í þremur klínískum rannsóknum á duloxetini hjá sjúklingum með taugaverki vegna sykursýki, sást lítil en tölfræðilega marktæk hækkun á blóðsykri í fastandi ástandi hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með duloxetini. HbA<sub>1c</sub> gildi voru stöðug bæði hjá sjúklingum meðhöndluðum með duloxetini og lyfleysu. Í framlengdum fasa rannsókna, sem stóð í allt að 52 vikur, varð hækkun á HbA<sub>1c</sub> gildum hjá bæði duloxetini hópnum og þeim sem fengu hefðbundna meðferð, en meðalhækkunin var 0,3% hærri hjá hópnum meðhöndluðum með duloxetini. Það varð einnig lítil hækkun á fastandi blóðsykri og heildarkólesteróli hjá sjúklingunum sem fengu duloxetin á meðan að rannsóknargildi voru lítillega lækkuð í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## 4.9 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá ofskömmtunartilfellum, eitt sér eða samhliða öðrum lyfjum, með duloxetin skömmtum af stærðinni 5400 mg. Nokkur dauðsföll hafa átt sér stað, aðallega í blönduðum ofskömmtunartilvikum, en einnig með duloxetini einu sér við u.þ.b. 1000 mg skammt. Einkenni ofskömmtunar (duloxetin eitt og sér eða í samsetningu með öðrum lyfjum) eru m.a. svefnhöfgi, dá, serótónínheilkenni, krampar, uppköst og hraður hjartsláttur.

Ekki er þekkt sértækt mótefni við duloxetini en ef serótóníneinkenni fylgja, má íhuga sértæka meðferð (svo sem cýpróheptadín og/eða stjórnun á líkamshita). Haldið öndunarvegi opnum. Mælt er með vöktun á hjarta og lífsmörkum, ásamt viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Magatæming kemur til greina skömmu eftir inntöku eða hjá sjúklingum með einkenni. Lyfjakol geta verið gagnleg til að draga úr frásogi. Duloxetin hefur stórt dreifirúmmál og því er ólíklegt að notkun þvagræsilyfja, blóðskipti og blóðsíun komi að notum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur þunglyndislyf. ATC flokkur: N06AX21

#### *Verkunarháttur*

Duloxetin er blandaður serótónín (5-HT) og noradrenalín (NA) endurupptökuhemill. Það hefur veik hamlandi áhrif á endurupptöku dópamíns en enga marktæka sækni í histamínvirka, dópamínvirka, kólínvirka og adrenvirka viðtaka.

#### *Lyfhrif*

Í dýrarrannsóknum, veldur aukið magn 5-HT og NE í mænu á spjaldbeinssvæði meiri vöðvaspennu í þvagrás vegna aukinnar örvunar pudendaltaugar til hringvöðvans sem lokar þvagrás, en þó eingöngu á meðan þvagblaðran er að fyllast. Talið er að svipuð áhrif í konum leiði til sterkari lokunar á þvagrásinni við áreynslu á meðan blaðran er að fyllast sem gæti skýrt virkni duloxetins þegar konur eru meðhöndlaðar við áreynsluþvagleka.

#### *Verkun og öryggi*

Virkni duloxetins 40 mg gefið tvisvar á dag við áreynsluþvagleka var staðfest í fjórum tvíblindum samanburðarrannsóknum við lyfleysu, þar sem 1913 konur (22 til 83 ára) með áreynsluþvagleka voru valdar með slembivali; þar af voru 958 sjúklingar valdir með slembivali til að fá duloxetin og 955

fengu lyfleysu. Mælikvarði fyrsta endapunkts var tíðni þvagleka (Incontinence Episode Frequency (IEF)) samkvæmt dagbókum og mat á áhrifum þvagleka á lífsgæði með spurningalista (an incontinence specific quality of life questionnaire score (I-QOL)).

*Tíðni þvagleka:* í öllum fjórum rannsóknunum sýndi hópurinn sem fékk duloxetin 50% eða meiri lækkun á miðgildi í tíðni þvagleka (IEF) samanborið við 33% í hópnum sem fékk lyfleysu. Munur fannst í öllum heimsóknum eftir 4 vikna lyfjameðferð (duloxetin 54% og lyfleysa 22%), 8 vikna meðferð (52% og 29%) og 12 vikna meðferð (52% og 33%).

Allir sem svöruðu duloxetini svöruðu meðferð innan 2 vikna í viðbótarrannsókn sem takmarkaðist við sjúklinga með alvarleg einkenni áreynsluþvagleka.

Virgni YENTREVE hefur ekki verið metin fyrir lengri tíma en 3 mánuði í samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning af YENTREVE samanborið við lyfleysu hjá konum með vægan áreynsluþvagleka sem er skilgreint í slembival rannsóknum sem tíðni áreynsluþvagleka < 14 á viku. Enginn ávinningur kann að nást með YENTREVE hjá þessum konum umfram þann sem næst með hefðbundnum ráðleggingum varðandi hegðunarmynstur.

*Lífsgæði:* Lífsgæði bötnuðu marktækt meira hjá hópnum sem fékk duloxetin samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu, skv. niðurstöðum mats á áhrifum þvagleka á lífsgæði með spurningalista (I-QOL) (batnaði um 9,2 stig samanborið við 5,9 stig,  $p < 0,001$ ). Marktækt fleiri konur sem fengu duloxetin töldu einkenni áreynsluþvagleka minni með meðferðinni samanborið við konurnar sem fengu lyfleysu (64,6% samanborið við 50,1%,  $p < 0,001$ ) samkvæmt mælingu með PGI spurningarlista (Global of Improvement Scale).

*YENTREVE og skurðaðgerð við þvagleka:* til eru takmarkaðar upplýsingar sem benda til þess að ávinningur af YENTREVE sé ekki minni hjá konum með áreynsluþvagleka sem hafa áður gengist undir skurðaðgerð við þvagleka.

*YENTREVE og grindarbotnsþjálfun:* YENTREVE dró meira úr tíðni þvagleka samanborið við hvort sem er lyfleysu eða grindarbotnsþjálfun eina sér í 12 vikna tvíblindri, samanburðarrannsókn með slembivali við lyfleysu. Samsett meðferð (duloxetin + grindarbotnsþjálfun) gaf betri árangur mælt með notkun binda og skilyrtum mælingum á lífsgæðum en YENTREVE eitt sér eða grindarbotnsþjálfun ein sér.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á YENTREVE hjá öllum undirhópum barna með alvarlega þunglyndisröskun, útlæga taugaverki vegna sykursýki og almenna kvíðaröskun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Duloxetin er gefið sem ein handhverfa. Duloxetin er mikið umbrotið af mörgum oxunar ensímum (CYP1A2 og hinu margbreytilega CYP2D6) og síðan samtengt. Einstaklingsbundin lyfjahvörf duloxetins eru mjög breytileg (almennt 50-60%), að hluta til vegna kyns, aldurs, reykinga og mismunandi umbrotsvirkni CYP2D6.

*Frásog:* Duloxetin frásogast vel eftir inntöku með  $C_{max}$  6 tímum eftir inntöku. Heildaraðgengi duloxetins eftir inntöku er á bilinu frá 32% til 80% (meðaltal 50%;  $N=8$  einstaklingar). Matur lengir tímamann sem tekur að ná hámarksþéttni úr 6 í 10 tíma og hefur lítilsháttar áhrif til lækkunar magnsins sem frásogast (um 11%).

*Dreifing:* Duloxetin er um 96% bundið plasmapróteinum í mönnum. Duloxetin binst bæði albúmíni og alfa-1 súru glýkópróteini. Próteinbinding er hvorki háð skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi.

*Umbrot:* Duloxetin er mikið umbrotið og umbrotsefnin eru að mestu skilin út með þvagi. Bæði CYP2D6 og CYP1A2 hvetja myndun tveggja meginumbrotsefnanna, sem eru glúkúróníðsamtengingar

af 4-hýdroxý duloxetini og súlfatsamtengingar af 5-hydroxy,6-methoxy duloxetini. Umbrotsefni duloxetins í blóði eru talin óvirk á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsóknum. Lyfjahlvörf duloxetins hjá sjúklingum með hæg umbrot með tilliti til CYP2D6 hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að plasmagildi duloxetins séu hærri hjá þessum sjúklingum.

*Brotthvarf:* Helmingunartími brotthvarfs duloxetins eftir inntöku er á bilinu 8 til 17 tímar (meðaltal 12 tímar). Eftir gjöf í bláæð er plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 22 l/klst. til 46 l/klst. (meðaltal 36 l/klst.) Eftir inntöku er greinanleg plasma úthreinsun duloxetins á bilinu 33 til 261 l/klst. (meðaltal 101 l/klst.).

### **Sérstakir sjúklingahópar:**

*Kyn:* sýnt hefur verið fram á mismunandi lyfjahlvörf hjá körlum og konum (greinanleg plasma úthreinsun er um það bil 50% lægri í konum). Vegna skörunar á úthreinsun réttlæta mismunandi lyfjahlvörf kynjanna ekki að ráðlagt sé að nota lægri skammta fyrir konur.

*Aldur:* Sýnt hefur verið fram á mun á lyfjahlvörfum hjá ungum og öldruðum ( $\geq 65$  ára) konum (AUC er um 25% herra og helmingunartími er um 25% lengri hjá öldruðum), þó er hann ekki nægjanlegur til að réttlæta skammtaöðlögun.

*Skert nýrnastarfsemi:* sjúklingar í skilun með lokastigs nýrnabilun höfðu tvöfalt herra duloxetin  $C_{max}$  og AUC gildi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Upplýsingar um lyfjahlvörf duloxetins eru takmarkaðar hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

*Skert lifrarástarfsemi:* miðlungs alvarlegur lifrarsjúkdómur (Child Pugh Class B) hefur áhrif á lyfjahlvörf duloxetins. Greinanleg plasma úthreinsun duloxetins var 79% minni og greinanlegur helmingunartími útskilnaðar 2,3 sinnum lengri og AUC var 3,7 sinnum meiri hjá sjúklingum með miðlungs alvarlegan lifrarsjúkdóm samanborið við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahlvörf duloxetins og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með væga eða alvarlega skerta lifrarástarfsemi.

*Mæður með barn á brjósti:* Losun duloxetins var rannsökuð í 6 konum með barn á brjósti sem höfðu fætt fyrir a.m.k. 12 vikum. Duloxetin finnst í brjóstamjólk og stöðug þéttni í brjóstamjólk er um fjórðungur þess sem finnst í plasma. Magn duloxetins í brjóstamjólk er u.þ.b. 7  $\mu\text{g}/\text{dag}$  þegar 40 mg eru tekin tvisvar á dag. Mjólkurmyndun hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf duloxetins.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Duloxetine olli ekki skemmdum á erfðæfni í hefðbundnum rannsóknum og var ekki krabbameinsvaldandi í rottum. Fjölkjarna frumur fundust í lifur án annarra vefjameinafræðilegra breytinga í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Undirliggjandi verkunarháttur og klínískt gildi eru óþekkt.

Kvenkyns mýs sem fengu duloxetin í 2 ár höfðu hækkað nýgengi lifrarfrumukirtilsæxlis og þekjuvefskrabbameins, en eingöngu við háa skammta (144 mg/kg/dag), og voru æxlin talin stafa af hækkuðum lifrarfrymisagnarensímum. Þýðing þessara músagagna fyrir menn er óþekkt. Kvenkyns rottur sem fengu duloxetin fyrir mökun, á mökunartíma og snemma á meðgöngutíma borðuðu minna á meðgöngu og voru léttari, höfðu raskanir á tíðahring, eignuðust færri lifandi afkvæmi sem höfðu minni lífslíkur og afkvæmin uxu hægar við almenna útsetningu sem er talin vera að mestu við hámarks klíniska útsetningu (AUC). Í rannsókn á eiturverkunum á fósturvísa hjá kaninum, fannst hækkuð tíðni hjarta- og æðavanskapana og beinavanskapana við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC). Ekki varð vart við vanskapanir í annarri rannsókn þar sem gefnir voru hærri skammtar af öðru salti duloxetins. Rannsóknir á eituráhrifum í rottum fyrir og eftir fæðingu sýndu hegðunarraskanir hjá afkvæmum við almenna útsetningu undir mestu klínísku útsetningu (AUC).

Rannsóknir á ungum rottum sýna skammvinn áhrif á taugaatferli ásamt verulega minnkaðri líkamspýngd og fæðuinntöku, virkjun lifrarennsíma, frymisbólumyndun (vacuolation) í lifrarfrumum

við 45 mg/kg/dag. Almennar eitrunarupplýsingar um duloxetin hjá ungum rottum voru svipaðar og hjá fullorðnum rottum. Stig þar sem engra aukaverkana verður vart var áætlað 20 mg/kg/dag.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### **Innihald hylkis:**

Hýprómellósi  
Hýprómellósa acetat succinat  
Súkrósi  
Sykurperlur  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Þríetýl sítrat.

#### **Hylkisbotn**

Gelatin  
Natríumlaurýlsúlfat  
Títantvíoxíð (E171)  
Indígókarmín (E132)  
Ætilegt (edible) svart blek.

#### **Ætilegt blek:**

Samtengt svart járnoxíð (E172)  
Própýlenglýkól  
Shellac.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pólývínýlklóríð (PVC), Pólýetýlen (PE), og Pólýklórótrifluoroetýlen (PCTFE) þynnupakkningar sem er lokað með álþynnu.

Pakkningastærð 28, 56 og 98 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/280/001

EU/1/04/280/007

EU/1/04/280/008

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. ágúst 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. júní 2009

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ER(U) ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Lilly SA  
Avenida de la Industria N° 30  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Spánn

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÖSKJUR FYRIR 40 MG HÖRÐ SÝRUPOLIN HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

YENTREVE 40 mg hörð sýrupolin hylki  
Duloxetin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 40 mg duloxetin (sem hýdróklóríð).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur súkrósa.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 hörð, sýrupolin hylki  
56 hörð, sýrupolin hylki  
98 hörð, sýrupolin hylki  
140 hörð, sýrupolin hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/280/002 (28 hörð sýruþolin hylki)  
EU/1/04/280/003 (56 hörð sýruþolin hylki)  
EU/1/04/280/004 (98 hörð sýruþolin hylki)  
EU/1/04/280/005 (140 hörð sýruþolin hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

YENTREVE 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÖSKJUR FYRIR 98 HYLKI (40 MG) INNRI UMBÚÐIR/HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU (án blue box)**

**1. HEITI LYFS**

YENTREVE 40 mg hörð sýruþolin hylki  
Duloxetin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 40 mg duloxetin (sem hýdróklóríð).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur súkrósa.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

98 hylki  
Hluti af fjölpakkingu sem er samsett af 2 öskjum, hvor með 98 hylkjum.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/280/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

YENTREVE 40 mg

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI MERKING Á FJÖLPAKKNINGU (2X98 HYLKI, 40 MG) PÖKKUÐ Í ÞYNNU (með blue box)**

**1. HEITI LYFS**

YENTREVE 40 mg hörð sýruþolin hylki  
Duloxetin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 40 mg duloxetin (sem hýdróklóríð).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur súkrósa.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölþakning sem er samsett af 2 öskjum, hvor inniheldur 98 hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

**ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/280/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

YENTREVE 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
(40 mg hörð sýrupolin hylki)**

**1. HEITI LYFS**

YENTREVE 40 mg hörð sýrupolin hylki  
Duloxetine

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÖSKJUR FYRIR 20 MG HÖRÐ SÝRUPOLIN HYLKI**

**1. HEITI LYFSINS**

YENTREVE 20 mg hörð sýrupolin hylki  
Duloxetin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 20 mg duloxetin (sem hýdróklóríð).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur súkrósa.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 hörð, sýrupolin hylki  
28 hörð, sýrupolin hylki  
98 hörð, sýrupolin hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/280/001 (56 hörð sýruþolin hylki)

EU/1/04/280/007 (28 hörð sýruþolin hylki)

EU/1/04/280/008 (98 hörð sýruþolin hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

YENTREVE 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:

SN:

NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
(20 mg hörð sýrupolin hylki)**

**1. HEITI LYFS**

YENTREVE 20 mg hörð sýrupolin hylki  
Duloxetine

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**YENTREVE 40 mg hörð sýrupolin hylki**

**YENTREVE 20 mg hörð sýrupolin hylki**

Duloxetine (sem hýdróklóríð)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um YENTREVE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota YENTREVE
3. Hvernig nota á YENTREVE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á YENTREVE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um YENTREVE og við hverju það er notað**

YENTREVE inniheldur virka innihaldsefnið duloxetine. YENTREVE eykur styrk serótóníns og noradrenalíns í taugakerfinu.

YENTREVE er lyf til inntöku sem er notað til að meðhöndla áreynsluþvagleka hjá konum.

Áreynsluþvagleki einkennist af ósjálfráðum þvagleka við líkamlega áreynslu eða athafnir svo sem við hlátur, hósta, hnerra, lyftingar eða æfingar.

YENTREVE er talið verka með því að auka styrk vöðvans sem lokar þvagblöðrunni þegar þú hlærð, hnerrar eða við líkamlega áreynslu.

Betri árangur næst ef grindarbotnsæfingar eru stundaðar samhliða töku YENTREVE.

### **2. Áður en byrjað er að nota YENTREVE**

**EKKI MÁ taka YENTREVE:**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir duloxetini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- Ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm

Tekur eða hefur tekið á síðustu 14 dögum, annað lyf þekkt sem mónóamín oxidasa hemill (MAO-hemill) (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða YENTREVE“)

- Ef þú tekur fluvoxamin sem er venjulega notað við þunglyndi, ciprofloxacín eða enoxacín sem er notað gegn vissum sýkingum

Ráðfærðu þig við lækninn þinn ef þú ert með háan blóðþrýsting eða hjartasjúkdóm. Læknirinn mun segja þér hvort þú ættir að taka YENTREVE áfram.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Eftirfarandi eru ástæður sem gætu valdið því að YENTREVE henti þér ekki. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú tekur Yentreve:

- ef þú tekur lyf við þunglyndi (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða YENTREVE“)
- ef þú tekur náttúrulyf sem inniheldur jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm
- ef þú hefur fengið krampa (flog)
- ef þú hefur greinst með geðhæð
- ef þú hefur greinst með geðhvarfasýki
- ef þú hefur augneinkenni eins og sumar tegundir gláku (aukinn þrýstingur í auga)
- ef þú hefur sögu um blæðingarhneigð (tilhneigingu til að fá marbletti)
- ef þú átt á hættu að natríumgildi verði lágt (til dæmis ef þú ert að taka þvagræsilyf, sérstaklega ef þú ert aldraður)
- ef þú tekur önnur lyf núna sem gætu valdið lifrarskaða
- ef þú tekur önnur lyf sem innihalda duloxetin (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða YENTREVE“)

YENTREVE getur valdið eirðarleysis tilfinningu eða vangetu til að sitja eða standa kyrr. Þú skalt segja læknum þínum frá þessu ef þetta gerist hjá þér.

**Sjálfsvígshugsanir og ef þunglyndi eða kvíðaröskun versnar.** Þó að YENTREVE sé ekki ætlað til notkunar við þunglyndi, er virka innihaldsefni þess (duloxetin) notað sem þunglyndislyf. Ef þú ert með þunglyndi og/eða kvíðaröskun getur verið að hugsanir vakni um að valda þér skaða eða fyrirfara þér. Þessar hugsanir geta ágerst fyrst eftir að meðferð þunglyndislyfja er hafin þar sem það tekur nokkurn tíma fyrir lyfin að byrja að verka, eða yfirleitt um tvær vikur, stundum lengur.

Líklegra er að þessar hugsanir leiti á þig ef þú:

- Hefur áður leitt hugann að sjálfsvígi eða valda þér skaða.
- Ert ungur, fullorðinn einstaklingur. Upplýsingar fengnar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna að aukin hætta er á sjálfsvígshæðun meðal fullorðinna einstaklinga undir 25 ára aldri sem hafa glímt við geðsjúkdóma og fengið þunglyndislyf.

**Ef hugsanir vakna um að valda þér skaða eða fremja sjálfsvíg skaltu hafa samband við lækinn þinn eða fara á sjúkrahús þegar í stað, sama hvað klukkan er.**

Þér gæti þótt það hjálpa að segja vandamanni eða nánum vini frá því að þú ert með þunglyndi eða kvíðaröskun og beðið viðkomandi um að lesa fylgiseðilinn. Þú gætir beðið þá um að segja þér frá ef þá grunar að þunglyndið eða kvíðaröskunin sé að versna eða ef þeir hafa áhyggjur af breytingum á framkomu þinni.

### ***Börn og unglingar undir 18 ára aldri***

Ekki ætti að nota YENTREVE handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Einnig ættir þú að vita að sjúklingar undir 18 ára aldri eru í aukinni hættu á aukaverkunum eins og tilraunum til sjálfsvíga, hugleiðingum um sjálfsvíg og fjandskap (aðallega árársarhneigð, mótþróa og reiði) þegar þeir taka þennan flokk lyfja. Einnig hefur ekki enn verið sýnt fram á langtíma öryggi YENTREVE í þessum aldurshópi á vöxt, þroska og vitsmuna- og atferlisþroska.

### **Notkun annarra lyfja samhliða YENTREVE**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

Aðal innihaldsefni YENTREVE, duloxetin, er notað í öðrum lyfjum við öðrum einkennum:

- Taugaverkjum vegna sykursýki, þunglyndi, kvíða og þvagleka. Forðast skal notkun á fleiri en einum af þessum lyfjum samtímis. Spurðu lækinn þinn hvort þú sért nú þegar að nota annað lyf sem inniheldur duloxetin.

Læknirinn ákveður hvort þú getir tekið YENTREVE með öðrum lyfjum. **Þú mátt ekki byrja eða hætta að taka önnur lyf án samráðs við lækinn, þar með talin lyf sem kaupa má án lyfseðils og náttúrulyf.**

Þú skalt einnig láta lækinn þinn vita ef þú ert að taka eitthvað af eftirfarandi:

**Mónóamín oxidasa hemlar (MAO-hemlar):** Þú ættir ekki að taka YENTREVE með MAO-hemli eða (innan 14 daga) eftir að meðferð er hætt með MAO-hemli, sem er annað þunglyndislyf. Sem dæmi um

MAO-hemla má nefna moclobemíð (þunglyndislyf) og linezolíð (sýklalyf). Notkun MAO-hemla með mörgum lyfseðilsskyldum lyfjum, þar með talið YENTREVE, getur valdið alvarlegum eða jafnvel lífshættulegum aukaverkunum. Þú verður að bíða í að minnsta kosti 14 daga frá því að þú hættir að taka MAO-hemil áður en þú mátt taka YENTREVE. Einnig verða að líða minnst 5 dagar frá því að þú hættir að taka YENTREVE áður en þú mátt hefja meðferð með MAO-hemli.

**Lyf sem valda syfju:** Þetta eru lyf sem lækurinn skrifar upp á þar með talið benzodiazepín lyf, sterk verkjalyf, geðrofslyf, phenobarbítal lyf og antihistamín með róandi verkun.

**Lyf sem hækka serótónín gildi:** Triptan lyf, tramadol, tryptophan, SSRI lyf (svo sem paroxetin og fluoxetin), SNRI lyf (svo sem venlafaxín), þríhringlaga þunglyndislyf (svo sem clomipramin, amitriptylín), petidín, jóhannesarjurt og MAO-hemlar (svo sem moclobemíð og linezolíð). Þessi lyf auka hættuna á aukaverkunum. Ef þú verður var/vör við einhver óvenjuleg einkenni þegar þú tekur önnur lyf með YENTREVE skaltu hafa samband við lækinn.

**Segavarnarlyf til inntöku eða blóðflöguhemjandi lyf:** Lyf sem þynnir blóðið eða sem kemur í veg fyrir blóðstorknun. Þessi lyf geta aukið hættuna á blæðingum.

### **Notkun YENTREVE með mat, drykk eða áfengi**

YENTREVE má taka án tillits til máltíða. Þú skalt fara sérstaklega varlega ef þú ákveður að neyta áfengis á meðan þú tekur YENTREVE.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

- Láttu lækinn vita ef þú verður þunguð eða áformar að verða þunguð á meðan þú tekur YENTREVE. Þú ættir aðeins að nota YENTREVE eftir að hafa rætt hugsanlegan ávinning og hugsanlega áhættu fyrir ófætt barn þitt við lækinn þinn.

Vertu viss um að ljósmóðirin og/eða lækurinn viti að þú ert að taka YENTREVE. Sambærileg lyf (SSRI lyf) geta aukið hættu á alvarlegu ástandi hjá ungabörnum ef þau eru tekin á meðgöngu, sem kallast þrálátur lungnaháþrýstingur hjá nýfæddum börnum (PPHN). Einkennin geta verið örari andardráttur en venjulega og bláleit húð. Þessi einkenni byrja venjulega innan 24 klst. frá fæðingu barnsins. Hafðu samstundis samband við ljósmóðurina og/eða lækinn ef þessi einkenni koma fram hjá barninu þínu.

Ef þú ert að taka YENTREVE í lok meðgöngu, getur verið að barnið þitt sé með eitthvert þessara einkenna við fæðingu. Einkennin byrja venjulega við fæðingu eða innan fárra daga eftir fæðingu. Þessi einkenni geta verið meðal annars slakir vöðvar, skjálfti, taugaspenna, fæðugjöf gengur illa, öndunarerfiðleikar og flog. Hafðu samband við lækinn eða ljósmóðurina og fáðu ráðleggingar hjá þeim ef barnið þitt er með eitthvert þessara einkenna við fæðingu eða ef þú hefur áhyggjur af heilsu barnsins.

- Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er mælt með notkun YENTREVE meðan á brjóstgjöf stendur. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Akstur og notkun véla**

YENTREVE getur valdið syfju eða sundli. Akið hvorki né stjórnið tækjum eða vélum uns þú veist hvaða áhrif YENTREVE hefur á þig.

### **YENTREVE inniheldur súkrósa**

YENTREVE inniheldur **súkrósa**. Ef lækurinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykurtegundum, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur lyfið.

### 3. Hvernig nota á YENTREVE

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

YENTREVE er til inntöku. Gleypu hylkið í heilu lagi með glasi af vatni.

Venjulegur skammtur af YENTREVE er 40 mg tvisvar á dag (að morgni og síðdegis/að kvöldi). Læknirinn þinn gæti ákveðið að hefja meðferð þína með 20 mg tvisvar á dag í tvær vikur áður en hann eykur skammtinn í 40 mg tvisvar á dag.

Ef þú tekur YENTREVE ávallt á sama tíma daglega, getur það hjálpað þér að muna eftir að taka lyfið.

Hættu ekki að taka YENTREVE og ekki breyta skammti án þess að ræða fyrst við lækinn. Mikilvægt er að meðhöndla sjúkdóminn vel til að þér líði betur. Ef hann er ekki meðhöndlaður er óvíst að ástand þitt lagist og það gæti orðið alvarlegra og erfiðara að meðhöndla það.

#### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn**

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú hefur tekið meira af YENTREVE en læknirinn mælti fyrir um. Einkenni ofskömmunar eru syfja, dá, serótónínheilkenni (mjög sjaldgæf aukaverkun sem getur orsakað tilfinningar eins og mjög mikla hamingjutilfinningu, syfju, klaufagang, eirðarleysi, tilfinningu eins og að vera drukkinn, hita, svitamyndun eða stífa vöðva), krampar, uppköst og hraður hjartsláttur.

#### **Ef gleymist að taka YENTREVE**

Ef þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef þá er komið að næsta skammti, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka einfaldan skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þú mátt ekki taka meira af YENTREVE daglega en læknirinn mælti fyrir um.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **Ef hætt er að taka YENTREVE**

**EKKI HÆTTA** að taka hylkin án samráðs við lækinn, jafnvel þótt þér líði betur. Ef læknirinn telur tímabært að þú hættir notkun YENTREVE mun hann eða hún biðja þig um að minnka skammtinn smám saman á 2 vikum.

Sumir sjúklingar, sem hætta skyndilega að taka YENTREVE eftir meira en 1 viku meðferð, hafa fengið einkenni eins og:

- Sundl, náladofa eða tilfinningu um raflost (sérstaklega í höfði), svefntruflanir (skýra drauma, martraðir, svefnleysi), þreytu, syfju, eirðarleysi eða óróleika, kvíða, ógleði eða uppköst, skjálfta, höfuðverk, vöðvaverk, bráðlyndi, niðurgang, mikla svitamyndun eða svima.

Þessi einkenni eru venjulega ekki alvarleg og hverfa á fáeinum dögum, en ef þú færð einkenni sem valda þér óþægindum skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, það gerist þó ekki hjá öllum. Þessar aukaverkanir eru venjulega vægar til miðlungs alvarlegar og hverfa oft eftir stuttan tíma.

#### **Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Ógleði, munnþurrkur, hægðatregða



- Preyta

### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Minnkuð matarlyst
- Svefnvandamál, æsingur, minnkuð kynhvöt, kvíði, erfiðleikar með svefn
- Höfuðverkur, sundl, silagangur, syfja, skjálfti, doði, þar með talið doði eða náladofi í húð
- Þokusýn
- Sundl
- Hækkaður blóðþrýstingur, roði
- Niðurgangur, kviðverkir, uppköst, brjóstsviði eða meltingartruflanir
- Aukin svitamyndun
- Lasleiki, skjálfti

### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- Hálsbólga sem veldur hæsi
- Ofnæmisviðbrögð
- Minnkuð skjaldkirtilsstarfsemi sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu
- Þornun líkamsvefja
- Tannagnístran, vistarfiring, sinnuleysi, erfiðleikar við að ná eða skortur á fullnægingu, afbrigðilegir draumar
- Taugaveiklun, athyglisruflun, breytt bragðskyn, slæmur svefn
- Þanin sjáöldur (stórir augasteinar), sjóntruflanir, augnþurrkur
- Eyrnasuð (suð fyrir eyrum þó engin hljóð berist að utan), eyrnavekur
- Finnast hjartað banka í brjóstinu, hraður og/eða óreglulegur hjartsláttur
- Yfirlið
- Geispar
- Blóðug uppköst eða svartar tjörukenndar hægðir, meltingartruflun, munnbólgur, ropi, kyngingarerfiðleikar, vindgangur, andremma
- Bólga í lifur sem getur valdið kviðverkjum og gulnun húðar og augnhvítu
- Útbrot (með kláða), nætursviti, ofsakláði, kaldur sviti, aukin tilhneiging til marbletta
- Vöðvaverkir, vöðvastífni, vöðvakippir, samdráttur í kjálkavöðvum
- Erfiðleikar við að hefja þvaglát, sársaukafull þvaglát, þörf til þvagláta að nóttu til, tíð þvaglát, óeðlileg lykt af þvagini
- Óeðlilegar blæðingar frá leggöngum, einkenni tíðahvarfa
- Brjóstverkur, kuldatilfinning, þorsti, hitatilfinning
- Þyngdartap, þyngdaraukning
- Yentreve getur valdið einkennum sem þú verður hugsanlega ekki var/vör við eins og til dæmis hækun lifrarsníma eða hækkuð gildi kalíums, kreatínin fosfókínasa, sykurs eða kólesteróls í blóði.

### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli með bólginni tungu eða vörum
- Lág gildi natríums í blóði (aðallega hjá öldruðum, einkenni geta verið svimi, slappleiki, rugl, syfja eða mikil þreyta eða ógleði eða uppköst, alvarlegri einkenni eru yfirlið, krampar eða dettni), heilkenni óeðlilegar seytingar þvagstemmaþvaka (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone, SIADH)
- Sjálfsvígstengd hegðun, sjálfsvígstengdar hugsanir, oflæti (ofvirkni, örar hugsanir og minnkuð svefnþörf), skyntruflanir, árásarhneigð og reiði
- Serótónínheilkenni (mjög sjaldgæf viðbrögð sem geta valdið mikilli hamingjukennd, svefnhöfga, klunnahætti, eirðarleysi, tilfinningu um ölvun, hita, svitamyndun eða stirðum vöðvum), krampar, skyndilegir vöðvakippir, óeirð eða skert geta til að sitja eða standa kyrr, erfiðleikar við að stjórna hreyfingum t.d. skortur á samhæfingu eða ósjálfráðar hreyfingar í vöðvum, fótaóeirð (restless legs syndrome)
- Hækkaður augnþrýstingur (gláka)

- Sundl, svimi eða yfirlið þegar staðið er upp, kuldatilfinning í fingrum og/eða tám
- Herpingur í hálsi, blóðnasir
- Blóðugar hægðir, ristilbólga (sem veldur niðurgangi)
- Lifrabilun, gulnun húðar og gulnun hvítu í augum (gula)
- Stevens Johnson heilkenni, (alvarleg veikindi með blöðrumyndun í húð, munn, augum og kynfærum) alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þrota andliti eða hálsi (ofsabjúgur), næmi fyrir sólarljósi
- Vöðvakippir
- Erfiðleikar við þvaglát eða þvaglát reynast ómöguleg, meiri þörf til þvagláta en venjulega, minnkað þvagflæði
- Óeðlilegar tíðablæðingar að meðtöldum miklum, sársaukafullum, óreglulegum eða langvarandi tíðablæðingum, óeðlilega litlar eða engar tíðablæðingar, óeðlileg mjólkurframleiðsla
- Dettni (aðallega hjá öldruðum) óeðlilegt göngulag

#### **Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)**

- Bólga í húðæðum (æðabólga í húð)

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### **5. Hvernig geyma á YENTREVE**

#### **Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

### **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

#### **YENTREVE inniheldur**

- **Virka** innihaldsefnið er duloxetin. Hvert hylki inniheldur 20 eða 40 mg af duloxetini (sem hýdróklóríð).

- **Önnur** innihaldsefni eru:

*Innihald hylkisins:* hýprómellósi, hýprómellósa metýlcellulósa acetat succinat, súkrósi, sykurlur, talkúm, títantvíoxíð (E171), triethýl sítrat.

*(Frekari upplýsingar um súkrósa er að finna í kafla 2).*

*Skel hylkisins:* gelatína, natríumlaurylsúlfat, títantvíoxíð (E171), indígókarmín (E132), rautt járnnoxíð og gult járnnoxíð, ætilegt (edible) svart blek.

*Ætilegt blek:* Samtengt svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól, shellac.

#### **Útlit YENTREVE og pakkningastærðir**

YENTREVE er hart sýrupolið hylki.

Hvert YENTREVE hylki inniheldur perlur af duloxetin hýdróklóríð sem eru húðaðar til að vernda þær fyrir magasýrum.

YENTREVE er fáanlegt í tveimur styrkleikum: 20 mg og 40 mg.  
40 mg hylki er appelsínugult og blátt og er áletrað með '40 mg' og '9545'.

20 mg hylki er blátt og áletrað með '20 mg' og '9544'.

YENTREVE 40 mg er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 28, 56, 98, 140 og 196 (2 x 98) hylki.  
YENTREVE 20 mg er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 28, 56 og 98 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

*Framleiðandi:* Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spánn.

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið þá samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### Danmark

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

#### Malta

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

#### Norge

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

#### Ελλάδα

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

#### Österreich

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

#### España

Spaly Bioquímica, S.A.  
Tel: + 34-91 623 17 32

#### Polska

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

#### France

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

#### Portugal

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: + 371 67364000

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Evrópsku lyfjastofnunarinnar <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.