

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YENTREVE 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes

YENTREVE 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

YENTREVE 20 mg

Cada cápsula contiene 20 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula puede contener hasta 37 mg de sacarosa.

YENTREVE 40 mg

Cada cápsula contiene 40 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula puede contener hasta 74 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastrorresistente.

YENTREVE 20 mg

Cuerpo de color azul opaco, impreso con “20 mg” y una tapa de color azul opaco, impresa con un código de identificación numérico “9544”.

YENTREVE 40 mg

Cuerpo de color naranja opaco, impreso con “40 mg” y una tapa de color azul opaco, impresa con un código de identificación numérico “9545”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

YENTREVE está indicado en mujeres para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) de moderada a grave.

YENTREVE está indicado en adultos.

Para más información ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de YENTREVE recomendada es de 40 mg dos veces al día, con o sin comidas. Después de 2 a 4 semanas de tratamiento, se debe reevaluar al paciente para evaluar el beneficio y la tolerancia del tratamiento. Algunas pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento inicial con una dosis de 20 mg dos veces al día durante dos semanas antes de incrementarse a la dosis recomendada de 40 mg dos veces al día. El escalado de la dosis puede disminuir, aunque no eliminar, el riesgo de náuseas y mareos.

No obstante, existen escasos datos que apoyen la eficacia de YENTREVE 20 mg dos veces al día.

La eficacia de YENTREVE no ha sido evaluada más allá de los tres meses en estudios controlados con placebo. Se debe reevaluar el beneficio del tratamiento durante intervalos regulares.

La combinación de YENTREVE con un programa de rehabilitación muscular del suelo pélvico (RMSP) puede ser más eficaz que el tratamiento farmacológico solo. Se recomienda considerar el uso concomitante de la rehabilitación muscular del suelo pélvico (RMSP).

Insuficiencia hepática

YENTREVE no se debe utilizar en mujeres con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min). YENTREVE no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min; ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. No hay datos disponibles.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución al tratar a pacientes de edad avanzada.

Interrupción del tratamiento

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con YENTREVE la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración

Administración por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

YENTREVE no se debe utilizar en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa - IMAOs (ver sección 4.5).

YENTREVE no debe utilizarse en combinación con inhibidores de la CYP1A2, como fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/min) (ver sección 4.4).

El inicio del tratamiento con YENTREVE está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Manía y convulsiones

YENTREVE debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar y/o convulsiones.

Síndrome serotoninérgico / Síndrome neuroléptico maligno

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con duloxetina puede producirse un síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno (SNM), situación potencialmente mortal, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos (incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o triptanos), con agentes que afectan al metabolismo de la serotonina como IMAOs, o con antipsicóticos u otros antagonistas dopaminérgicos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo (p.ej. taquicardia, tensión arterial lábil, fiebre), anomalías neuromusculares (p.ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p.ej. náusea, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su forma más grave puede parecerse al SNM, que incluye fiebre, rigidez muscular, niveles elevados de creatina quinasa sérica, inestabilidad del Sistema Nervioso Autónomo con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si está clínicamente justificado el uso de duloxetina en combinación con otros agentes serotoninérgicos/neurolépticos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y en los aumentos de dosis.

Hierba de San Juan

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes si YENTREVE se utiliza en combinación con preparaciones fitoterápicas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Midriasis

Se han notificado casos de midriasis en asociación con duloxetina, por lo que debe tenerse cuidado cuando se prescriba duloxetina a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Tensión arterial y frecuencia cardíaca

Duloxetina ha sido asociada con un aumento de la tensión arterial e hipertensión clínicamente significativa en algunos pacientes. Esto podría ser debido al efecto noradrenérgico de la duloxetina. Se han notificado casos de crisis hipertensivas con duloxetina, especialmente en pacientes con hipertensión preexistente. Por lo tanto, en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado, especialmente durante el primer mes del tratamiento. Se debe utilizar duloxetina con precaución en aquellos pacientes cuya patología de base pueda verse comprometida por un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial. También debe tenerse precaución cuando se utilice duloxetina con otros medicamentos que puedan perjudicar su metabolismo (ver sección 4.5). Para aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido de la tensión arterial durante el tratamiento con duloxetina debe considerarse bien la reducción de la dosis o bien la suspensión gradual del tratamiento (ver sección 4.8). En aquellos pacientes con hipertensión no controlada, no debe iniciarse el tratamiento con duloxetina (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina de <30 ml/min) las concentraciones plasmáticas de duloxetina se encuentran incrementadas. Para pacientes con

insuficiencia renal grave, ver sección 4.3. Para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ver sección 4.2.

Hemorragia

Se han notificado casos de anormalidades hemorrágicas como equimosis, púrpura y hemorragia gastrointestinal con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), incluyendo duloxetina. Duloxetina puede aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver sección 4.6). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y /o medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p. ej: los AINE o ácido acetilsalicílico (AAS)) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Interrupción del tratamiento

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca (ver sección 4.8). En el ensayo clínico, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento bruscamente tuvieron lugar en aproximadamente un 44% de los pacientes tratados con YENTREVE y un 24% de los pacientes del grupo de placebo.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada con los ISRS y los IRSN puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes se detallan en la sección 4.8. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la suspensión del tratamiento, aunque en muy raras ocasiones ha habido notificaciones de estos síntomas en pacientes que inintencionadamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de duloxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo dos semanas cuando se suspenda el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver sección 4.2).

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia en pacientes en tratamiento con YENTREVE, incluidos casos con sodio sérico inferior a 110 mmol/l. La hiponatremia puede deberse a un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos de hiponatremia fueron notificados en pacientes de edad avanzada, especialmente cuando se asociaban con una historia reciente o con una condición que predisponía a una alteración en el balance de fluidos. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo elevado de hiponatremia como pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes deshidratados o en tratamiento con diuréticos.

Depresión, ideas y comportamiento suicida

Aunque YENTREVE no está indicado para el tratamiento de la depresión, su principio activo (duloxetina) es también el de un medicamento antidepresivo. La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un seguimiento cercano del paciente hasta que se produzca dicha mejoría. La práctica clínica con los tratamientos antidepresivos indica que el riesgo de suicidio podría incrementarse en las primeras fases de la recuperación. Se conoce que los pacientes con historia de sucesos relacionados con suicidio o aquellos que presenten un significativo grado de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de ideas suicidas o comportamiento suicida y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en enfermedades psiquiátricas, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se han notificado casos de ideas y comportamientos suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.8). Los médicos deben advertir a sus pacientes que les comuniquen los pensamientos o sentimientos de angustia o síntomas de depresión en

cualquier momento. Si durante el tratamiento con YENTREVE la paciente desarrollara agitación o síntomas depresivos, se deberá pedir consejo médico especializado, puesto que la depresión es una condición médica grave. Si se tomara la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico antidepresivo, se recomienda una suspensión gradual del tratamiento con YENTREVE (ver sección 4.2).

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

YENTREVE no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en general, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. No obstante, si basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, se deberá monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas suicidas. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Medicamentos que contienen duloxetina

Duloxetina se utiliza bajo diferentes nombres comerciales en varias indicaciones (tratamiento del dolor neuropático diabético, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada así como incontinencia urinaria de esfuerzo). Se debe evitar el uso de más de uno de estos productos de forma conjunta.

Hepatitis/elevación de las enzimas hepáticas

Se han notificado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo elevación grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia (ver sección 4.8). La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular. Duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocien con daño hepático.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de duloxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Sacarosa

Las cápsulas duras gastrorresistentes de YENTREVE contienen sacarosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar duloxetina en combinación con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAOs), o en los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un

IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con YENTREVE y el inicio del tratamiento con un IMAO (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso en combinación de YENTREVE con IMAOs selectivos reversibles, como moclobemida (ver sección 4.4). El antibiótico linezolid es un IMAO reversible no selectivo y no se debe administrar a pacientes en tratamiento con YENTREVE (ver sección 4.4).

Inhibidores del CYP1A2: Puesto que el CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de YENTREVE con inhibidores potentes del CYP1A2 es probable que produzca concentraciones mayores de duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una vez al día), un potente inhibidor del CYP1A2, disminuyó el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina alrededor del 77 % y aumentó en 6 veces el AUC_{0-t}. Por ello, no se debe administrar YENTREVE en combinación con inhibidores potentes del CYP1A2 como la fluvoxamina (ver sección 4.3).

Medicamentos que actúan en el sistema nervioso central (SNC): Se aconseja precaución cuando se use YENTREVE en combinación con otros medicamentos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p. ej. benzodiazepinas, morfinomiméticos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes).

Agentes serotoninérgicos: En raras ocasiones, se ha notificado síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento concomitante de ISRS/IRSN con agentes serotoninérgicos. Se recomienda precaución si se utiliza YENTREVE conjuntamente con agentes serotoninérgicos como ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, IMAOs como moclobemida o linezolid, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o triptanos, tramadol, petidina y triptófano (ver sección 4.4).

Efecto de la duloxetina en otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por el CYP1A2: La farmacocinética de la teofilina, sustrato de CYP1A2, no se vio significativamente afectada por la administración conjunta de duloxetina (60 mg dos veces al día).

Medicamentos metabolizados por el CYP2D6: Duloxetina es un inhibidor moderado de CYP2D6. Cuando se administró duloxetina a una dosis de 60 mg dos veces al día con una dosis única de desipramina, un sustrato del CYP2D6, el área bajo la curva (AUC) de desipramina aumentó tres veces. La administración conjunta de duloxetina (40 mg dos veces al día) aumenta el área bajo la curva (AUC) en el estado de equilibrio de tolterodina (2 mg dos veces al día) en un 71 % pero no afecta la farmacocinética de su metabolito activo 5-hidroxilo y no se recomienda un ajuste de dosis. Se recomienda precaución si se administra duloxetina con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP2D6 (risperidona, antidepresivos tricíclicos (ADTs) como nortriptilina, amitriptilina e imipramina) particularmente si tienen un estrecho índice terapéutico (como flecainida, propafenona y metoprolol).

Anticonceptivos orales y otros esteroides: Los resultados de los estudios *in vitro* demuestran que la duloxetina no induce la actividad catalítica del CYP3A. No se han realizado estudios específicos de interacciones *in vivo*.

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios: Se debe tener precaución cuando se combine duloxetina con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado que se atribuye a una interacción farmacodinámica. Se han notificado además, incrementos en los valores de INR cuando se administra conjuntamente duloxetina a pacientes tratados con warfarina. Sin embargo, la administración concomitante de duloxetina con warfarina en voluntarios sanos, bajo condiciones de estado de equilibrio como parte de un estudio de farmacología clínica, no resultó en un cambio clínicamente significativo del INR con respecto al valor basal, ni en la farmacocinética de la R- o S-warfarina.

Efectos de otros medicamentos sobre la duloxetina

Antiácidos y antagonistas H₂: La administración conjunta de YENTREVE con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, o con famotidina no tiene efecto significativo sobre la velocidad y el grado de absorción de la duloxetina, tras la administración de una dosis oral de 40 mg.

Inductores de CYP1A2: Los análisis de estudios farmacocinéticos en la población han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50 % más bajas que los no fumadores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En los estudios realizados en animales, duloxetina no tuvo efecto sobre la fertilidad masculina, y los efectos en hembras fueron solo evidentes en dosis que causaron toxicidad materna.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a niveles de exposición sistémica (AUC) de duloxetina menores que los niveles máximos de exposición clínica (ver sección 5.3).

Dos extensos estudios observacionales no sugieren un aumento general del riesgo de malformaciones congénitas importantes (uno de ellos realizado en EE. UU. incluyó a 2.500 mujeres expuestas a duloxetina durante el primer trimestre y uno realizado en la UE incluyó a 1.500 expuestas a duloxetina durante el primer trimestre). El análisis realizado sobre malformaciones específicas, tales como malformaciones cardíacas, muestra resultados no concluyentes.

En el estudio europeo, la exposición materna a duloxetina durante la última etapa del embarazo (en cualquier momento desde una edad gestacional de 20 semanas hasta el parto) se asoció con un aumento del riesgo de parto prematuro (menos de 2 veces, lo que se corresponde con aproximadamente 6 partos prematuros adicionales por cada 100 mujeres tratadas con duloxetina en la última etapa del embarazo). La mayoría de los casos se produjeron entre las semanas 35 y 36 de gestación. Esta asociación no se apreció en el estudio de EE. UU.

Los datos del estudio observacional de EE. UU. proporcionan evidencia de un mayor riesgo (menos de 2 veces) de hemorragia posparto cuando la exposición a duloxetina ocurre durante el mes anterior al nacimiento.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de IRSs durante el embarazo, particularmente en fases tardías del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). Aunque no hay estudios en los que se haya investigado la asociación de HPPRN con el tratamiento con IRSNs, no se puede descartar este riesgo potencial al uso de duloxetina teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (inhibición de la recaptación de serotonina).

Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden aparecer síntomas de retirada en el neonato si la madre ha tomado duloxetina poco antes del parto. Entre los síntomas de retirada observados con duloxetina pueden incluirse hipotonía, temblores, nerviosismo, dificultad de alimentación, disnea y convulsiones. La mayoría de los casos han ocurrido tanto en el momento del nacimiento como durante los primeros días tras el nacimiento.

YENTREVE se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Las mujeres deben comunicar a su médico si se quedan embarazadas, o tienen intención de quedarse embarazadas, durante el tratamiento.

Lactancia

La duloxetina se excreta muy débilmente en la leche materna humana según un estudio realizado en 6 madres en periodo de lactancia, que no dieron el pecho a sus hijos. La dosis diaria estimada para el lactante en mg/kg es aproximadamente de un 0,14% de la dosis consumida por la madre (ver sección

5.2). Puesto que se desconoce la seguridad de duloxetina en niños, YENTREVE está contraindicado durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. YENTREVE puede estar asociado con la aparición de sedación y mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en pacientes tratadas con YENTREVE durante los ensayos clínicos en pacientes con IUE y otras alteraciones del tracto urinario inferior fueron: náusea, sequedad de boca, cansancio y estreñimiento. El análisis de los datos de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes con IUE, incluyendo 958 pacientes tratadas con duloxetina y 955 pacientes tratadas con placebo muestra que la aparición de los acontecimientos adversos notificados se produjo generalmente en la primera semana de tratamiento. No obstante, la mayoría de los acontecimientos adversos más frecuentes fueron de leves a moderados y se resolvieron dentro de los 30 primeros días desde su aparición (p.ej. náusea).

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla 1 muestra las reacciones adversas comunicadas por notificaciones espontáneas y durante los ensayos clínicos controlados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas

Estimación de frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>					
		Laringitis			
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					
		Trastorno de hipersensibilidad	Reacción anafiláctica		
<i>Trastornos endocrinos</i>					
		Hipotiroidismo			
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>					
	Disminución del apetito	Deshidratación	Hiper glucemia (notificada especialmente en pacientes diabéticos) Hiponatremia SIADH ⁶		

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					
	Insomnio Agitación Disminución de la libido Ansiedad Trastornos del sueño	Bruxismo Desorientación Apatía Orgasmos anormales Sueños anormales	Comportamiento suicida ^{5,6} Ideación suicida ^{5,7} Manía ⁶ Alucinaciones Agresividad e ira ^{4,6}		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>					
	Cefalea Mareos Letargia Somnolencia Temblores Parestesia	Nerviosismo Alteraciones de la atención Disgeusia Sueño de baja calidad	Síndrome serotoninérgico ⁶ Convulsiones ^{1,6} Mioclonía Acatisia ⁶ Inquietud psicomotora ⁶ Síntomas extrapiramidales ⁶ Discinesia Síndrome de piernas inquietas		
<i>Trastornos oculares</i>					
	Visión borrosa	Midriasis Trastornos visuales Ojo seco	Glaucoma		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>					
	Vértigo	Acúfenos ¹ Dolor de oído			
<i>Trastornos cardíacos</i>					
		Palpitaciones Taquicardia	Arritmia supraventricular, principalmente fibrilación auricular ⁶		Miocardopatía por estrés (miocardopatía de Takotsubo)
<i>Trastornos vasculares</i>					
	Hipertensión ^{3,7} Rubor	Síncope ² Aumento de la tensión arterial ³	Crisis hipertensivas ³ Hipotensión ortostática ² Sensación de frío periférico		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					
		Bostezos	Espasmos laríngeos Epistaxis Enfermedad pulmonar intersticial ¹⁰ Neumonía eosinofílica ⁶		

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
Náuseas Sequedad de boca Estreñimiento	Diarrea Dolor abdominal Vómitos Dispepsia	Hemorragia gastrointestinal ⁷ Gastroenteritis Estomatitis Eructos Gastritis Disfagia Flatulencia Halitosis	Hematoquecia Colitis microscópica ⁹		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					
		Hepatitis ³ Aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina) Daño hepático agudo	Fallo hepático ⁶ Ictericia ⁶		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					
	Aumento de la sudoración	Erupción Sudores nocturnos Urticaria Dermatitis de contacto Sudores fríos Aumento de la tendencia a que se produzcan hematomas	Síndrome de Stevens-Johnson ⁶ Edema angioneurótico ⁶ Reacciones de fotosensibilidad	Vasculitis cutánea	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					
		Dolor musculoesquelético Tensión muscular Espasmo muscular Trismo	Fasciculaciones musculares		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					
		Dificultad para comenzar a orinar Dificultad o dolor al orinar (Disuria) Nicturia Polaquiuria Olor anormal de la orina	Retención urinaria ⁶ Poliuria Disminución del flujo de orina		

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					
		Hemorragia ginecológica Síntomas menopáusicos	Trastorno menstrual Galactorrea Hiperprolactinemia Hemorragia posparto		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>					
Cansancio	Astenia Escalofríos	Dolor torácico ⁷ Caídas ⁸ Sensación anómala Sensación de frío Sed Malestar Sensación de calor	Trastorno de la marcha		
<i>Exploraciones complementarias</i>					
		Pérdida de peso Aumento de peso Aumento del colesterol plasmático Aumento de la creatinfosfoquinasa	Aumento del potasio sanguíneo		

¹ Los casos de convulsiones y casos de acúfenos se notificaron también después de la interrupción del tratamiento

² Los casos de hipotensión ortostática y síncope se notificaron particularmente al comienzo del tratamiento.

³ Ver sección 4.4.

⁴ Los casos de agresividad e ira se han notificado principalmente al principio del tratamiento o después de la interrupción del mismo.

⁵ Los casos de ideación suicida y comportamientos suicidas se notificaron durante el tratamiento con duloxetine o poco después de la interrupción del mismo (ver sección 4.4).

⁶ Frecuencia estimada de reacciones adversas notificadas durante el seguimiento de la comercialización; no se han observado en ensayos clínicos controlados con placebo.

⁷ Sin diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo.

⁸ Las caídas fueron más comunes en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

⁹ Frecuencia estimada en base a todos los datos de los ensayos clínicos.

¹⁰ Frecuencia estimada basada en ensayos clínicos controlados con placebo.

c. Descripción de determinadas reacciones adversas

La interrupción del tratamiento con duloxetine (particularmente cuando se lleva a cabo de forma brusca) con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente notificadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia o sensación de descarga eléctrica, especialmente en la cabeza), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), fatiga, somnolencia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, mialgia, irritabilidad, diarrea, hiperhidrosis y vértigo.

Generalmente, para los ISRS e IRSN estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con duloxetina, se realice una reducción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

El intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardiaca que presentaron los pacientes tratados con duloxetina no difirió del observado en los pacientes tratados con placebo. No se observaron diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS, o QTcB entre los pacientes tratados con duloxetina y los pacientes tratados con placebo.

En la fase aguda de 12 semanas de tres ensayos clínicos con duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético, se observaron incrementos pequeños, pero estadísticamente significativos, de los niveles de glucemia en ayunas en los pacientes tratados con duloxetina. Los valores de HbA1c permanecieron estables tanto en el grupo tratado con duloxetina como el grupo tratado con placebo. En la fase de extensión de estos ensayos, de una duración de 52 semanas, se observó un aumento de HbA1c tanto en el grupo tratado con duloxetina como en el de terapia habitual, pero el incremento medio fue de un 0,3% mayor en el grupo tratado con duloxetina. Se observó también un pequeño incremento de la glucemia en ayunas y del colesterol total en el grupo de pacientes tratados con duloxetina mientras que estos parámetros analíticos mostraron una ligera disminución en el grupo de terapia habitual.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis de duloxetina con dosis de 5.400 mg, sola o en combinación con otros medicamentos. Se han notificado algunos casos de sobredosis mortales con duloxetina, principalmente en combinación con otros medicamentos, pero también con duloxetina sola a una dosis de aproximadamente 1000 mg. Los signos y síntomas de sobredosificación (duloxetina sola o en combinación con otros medicamentos) incluyeron somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico, convulsiones, vómitos y taquicardia.

No se conoce un antídoto específico para duloxetina, pero si aparece el síndrome serotoninérgico, debe considerarse un tratamiento específico (como con ciproheptadina y/o control de la temperatura). Se debe establecer una vía respiratoria. Se recomienda el control de los signos cardíacos y vitales, junto con apropiadas medidas de apoyo y sintomáticas. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza poco después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. El carbón activado puede ser útil para limitar la absorción. La duloxetina tiene un gran volumen de distribución, por lo que es poco probable que la diuresis forzada, la hemoperfusión y la exanguinoperfusión sean beneficiosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos. Código ATC: N06AX21

Mecanismo de acción

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios realizados en animales, el aumento de los niveles de 5-HT y NA en la médula espinal sacra produjo un incremento del tono uretral por aumento de la estimulación, por parte del nervio pudendo, del músculo estriado del esfínter uretral, solamente durante la fase de almacenamiento vesical del ciclo miccional. Se cree que en las mujeres un mecanismo similar da lugar a un cierre uretral más fuerte durante el almacenamiento vesical con esfuerzo físico, lo cual explicaría la eficacia de la duloxetina en el tratamiento de las mujeres con IUE.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de 40 mg de duloxetina administrados dos veces al día en el tratamiento de la IUE se estableció en cuatro ensayos clínicos, doble ciego, controlados con placebo y que aleatorizaron a 1913 mujeres (de 22 a 83 años de edad) con IUE; de éstas, 958 fueron asignadas de manera aleatoria al tratamiento con duloxetina y 955 al tratamiento con placebo. Las principales medidas de eficacia fueron la frecuencia de episodios de incontinencia (FEI), obtenida de los diarios miccionales y la puntuación de un cuestionario de calidad de vida específico para incontinencia (I-QOL, Incontinence Quality of Life Questionnaire).

Frecuencia de Episodios de Incontinencia: En los cuatro estudios, el grupo tratado con duloxetina presentó un descenso mediano del 50% o superior de la FEI en comparación con el 33 % del grupo tratado con placebo. Se observaron diferencias en todas las visitas, después de las 4 semanas (duloxetina 54 % y placebo 22%), 8 semanas (52% y 29%) y 12 semanas (52% y 33%) de la toma del medicamento.

En un estudio adicional limitado a pacientes con IUE grave, todas las respuestas con duloxetina se alcanzaron en un plazo de dos semanas.

La eficacia de YENTREVE no ha sido evaluada más allá de los 3 meses en estudios controlados con placebo. No se ha demostrado beneficio clínico de YENTREVE en comparación con placebo en mujeres con IUE leve, definida en ensayos aleatorizados como FEI < 14 episodios por semana. En estas mujeres, YENTREVE puede no proporcionar un beneficio superior al proporcionado por intervenciones conductuales más conservadoras.

Calidad de Vida: Los resultados del cuestionario de calidad de vida de incontinencia (I-QOL) mejoraron significativamente en el grupo de pacientes tratados con duloxetina si se compara con los pacientes tratados con placebo (mejoría de la puntuación 9,2 versus 5,9, $p < 0,001$). Utilizando una escala de mejoría global (PGI, Patient Global Improvement), el número de mujeres que tomaban duloxetina, que consideraron que sus síntomas de incontinencia de esfuerzo mejoraban, fue significativamente mayor que el de las que tomaban placebo (64,6 % versus 50,1 %, $p < 0,001$).

YENTREVE y Cirugía de Continencia Previa: Hay un reducido número de resultados que sugiere que los beneficios de YENTREVE no están disminuidos en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo que han sido sometidas previamente a cirugía de continencia.

YENTREVE y Rehabilitación Muscular del Suelo Pélvico (RMSP): Durante un estudio ciego, aleatorizado y controlado de 12 semanas de duración YENTREVE demostró mayores reducciones de la FEI en comparación con placebo o con la rehabilitación muscular del suelo pélvico sólo. La terapia combinada (duloxetina + rehabilitación muscular del suelo pélvico) mostró mayor mejoría en el uso de compresas y en las medidas específicas de calidad de vida que YENTREVE solo o la rehabilitación muscular del suelo pélvico sola.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Yentreve en los diferentes grupos de la población pediátrica en incontinencia urinaria de esfuerzo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La duloxetina se administra como un único enantiómero. Se metaboliza intensamente por enzimas oxidativas (CYP1A2 y el polimórfico CYP2D6), y posteriormente experimenta conjugación. La farmacocinética de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual (generalmente 50-60%), en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6.

Absorción: La duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{max} a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina va de 32% a 80% (media de 50 %). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%). Estos cambios no tienen ninguna importancia clínica.

Distribución: La duloxetina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas, tanto a la albúmina como a la alfa-1 glicoproteína ácida. La unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia hepática o renal.

Biotransformación: La duloxetina se metaboliza intensamente y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Tanto el citocromo P450-2D6 como el 1A2 catalizan la formación de los dos principales metabolitos, el conjugado glucurónico de la 4-hidroxiduloxetina y el conjugado sulfato de la 5-hidroxi 6-metoxiduloxetina. Basándose en estudios *in vitro*, se considera que los metabolitos circulantes de duloxetina son farmacológicamente inactivos. No se ha investigado específicamente la farmacocinética de duloxetina en pacientes con un metabolismo lento en relación con el CYP2D6. Hay un reducido número de datos que sugieren que los niveles plasmáticos de duloxetina son más altos en estos pacientes.

Eliminación: La vida media de eliminación de la duloxetina después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas). Después de una dosis intravenosa el aclaramiento plasmático de duloxetina varía de 22 l/hora a 46 l/hora (media de 36 l/hora). Después de una dosis oral el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina oscila entre 33 y 261 l/hora (media de 101 l/hora).

Poblaciones especiales

Sexo: Se han identificado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres (el aclaramiento plasmático aparente es aproximadamente un 50 % menor en mujeres). Basándose en la superposición del rango de aclaramiento, las diferencias farmacocinéticas debidas al sexo no justifican la recomendación de utilizar una dosis menor para mujeres.

Edad: Se han identificado diferencias en la farmacocinética entre mujeres jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (el AUC es aproximadamente un 25% mayor y la vida media es aproximadamente un 25% más prolongada en los pacientes de edad avanzada), aunque la magnitud de estos cambios no es suficiente como para justificar ajustes en la dosis. Como recomendación general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal: Las pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) sometidas a diálisis tuvieron valores de C_{max} y AUC de duloxetina dos veces más altos que los presentados por las sanas. Los datos farmacocinéticos de duloxetina son escasos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) afectó a la farmacocinética de duloxetina. En comparación con sujetos sanos, el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina fue un 79 % más bajo, la vida media terminal aparente fue 2,3 veces mayor y el AUC fue 3,7 veces más alta en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve o grave.

Mujeres en periodo de lactancia: Se estudió la disposición de duloxetina en 6 madres en periodo de lactancia que se encontraban como mínimo a 12 semanas *post partum*. Se detectó duloxetina en la leche materna y las concentraciones en el estado de equilibrio en leche materna fueron

aproximadamente un cuarto de las plasmáticas. La cantidad de duloxetina en leche materna es de aproximadamente 7 µg/día para dosis de 40 mg dos veces al día. La lactancia no afecta a la farmacocinética de duloxetina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La duloxetina no mostró genotoxicidad en una batería estándar de pruebas y tampoco tuvo efectos carcinogénicos en ratas. En el estudio carcinogénico en ratas se observaron células multinucleadas en el hígado sin otros cambios histopatológicos. Se desconocen el mecanismo subyacente y la relevancia clínica. Los ratones hembra que recibieron duloxetina durante 2 años presentaron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares únicamente a la dosis más alta (144 mg/kg/día), pero se consideraron secundarios a la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se desconoce la relevancia que estos resultados obtenidos en ratones puedan tener en los humanos. Ratas hembra que estaban recibiendo duloxetina antes y durante el apareamiento y en la primera etapa de la gestación presentaron un descenso en el consumo de comida y en el peso corporal de las madres, interrupción del ciclo estral, disminución en el índice de nacidos vivos, disminución de la supervivencia de la progenie y retraso del crecimiento de la progenie a niveles de exposición sistémica que se estimó que eran, como mucho, la exposición clínica máxima (AUC). En un estudio de embriotoxicidad en el conejo, se observó una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares y esqueléticas a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC). En otro estudio en el que se analizó una sal de duloxetina diferente a dosis más altas no se observaron malformaciones. En el estudio de toxicidad pre y postnatal en rata, la duloxetina tuvo efectos adversos sobre el comportamiento en las crías a niveles de exposición sistémica por debajo de la exposición clínica máxima (AUC).

Estudios en ratas jóvenes mostraron efectos transitorios en el neurocomportamiento, así como un descenso significativo de peso e ingesta de alimentos, inducción de enzimas hepáticas, vacuolización hepatocelular a 45mg/kg/día. El perfil de toxicidad general de duloxetina en ratas jóvenes fue parecido al de ratas adultas. Se estableció que 20 mg/kg/día era el nivel de exposición sin efectos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Hipromelosa
Succinato acetato de hipromelosa
Sacarosa
Esferas de azúcar
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Citrato de trietilo

Cubierta de la cápsula

YENTREVE 20 mg

Gelatina
Laurilsulfato de sodio
Dióxido de titanio (E171)
Índigo carmín (E132)
Tinta negra comestible

Tinta comestible:
Óxido de hierro negro sintético (E172)
Propilenglicol
Shellac

YENTREVE 40 mg

Gelatina

Laurilsulfato de sodio

Dióxido de titanio (E171)

Índigo carmín (E132)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta negra comestible

Tinta comestible:

Óxido de hierro negro sintético (E172)

Propilenglicol

Shellac

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de policloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE) y policloro de trifluoroetileno (PCTFE) sellado con una lámina de aluminio.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg está disponible en envases de 28, 56 y 98 cápsulas duras gastrorresistentes.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg está disponible en envases de 28, 56, 98 y 140 cápsulas duras gastrorresistentes y en envase múltiple de 196 (2 envases de 98) cápsulas duras gastrorresistentes.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/280/001

EU/1/04/280/002

EU/1/04/280/003

EU/1/04/280/004
EU/1/04/280/005
EU/1/04/280/006
EU/1/04/280/007
EU/1/04/280/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 de agosto de 2004

Fecha de la última renovación: 24 de junio de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES DE 40 MG**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YENTREVE 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes
duloxetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 40 mg de duloxetina (como hidrócloruro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras gastrorresistentes
56 cápsulas duras gastrorresistentes
98 cápsulas duras gastrorresistentes
140 cápsulas duras gastrorresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/280/002 (28 cápsulas duras gastrorresistentes)
EU/1/04/280/003 (56 cápsulas duras gastrorresistentes)
EU/1/04/280/004 (98 cápsulas duras gastrorresistentes)
EU/1/04/280/005 (140 cápsulas duras gastrorresistentes)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

YENTREVE 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE MÚLTIPLE-CARTONAJE INTERIOR PARA LAS CÁPSULAS DURAS
GASTRORRESISTENTES DE 40 MG (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

YENTREVE 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes
duloxetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 40 mg de duloxetina (como hidrocloreto)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

98 cápsulas duras gastrorresistentes.
Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/280/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

YENTREVE 40 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ENVASE MÚLTIPLE-CARTONAJE EXTERIOR PARA LAS CÁPSULAS DURAS
GASTRORRESISTENTES DE 40 MG (CON BLUE BOX)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YENTREVE 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes
duloxetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 40 mg de duloxetina (como hidrocloreuro)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 196 (2 envases de 98 cápsulas duras gastrorresistentes)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/280/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

YENTREVE 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS (cápsulas duras gastroresistentes de 40 mg)
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YENTREVE 40 mg cápsulas duras gastroresistentes
duloxetina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA LAS CÁPSULAS DURAS GASTRORRESISTENTES DE 20 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YENTREVE 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes
duloxetina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 20 mg de duloxetina (como hidrocloreto)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 cápsulas duras gastrorresistentes
28 cápsulas duras gastrorresistentes
98 cápsulas duras gastrorresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/280/001 (56 cápsulas duras gastrorresistentes)

EU/1/04/280/007 (28 cápsulas duras gastrorresistentes)

EU/1/04/280/008 (98 cápsulas duras gastrorresistentes)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

YENTREVE 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS (Cápsulas duras gastroresistentes de 20 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YENTREVE 20 mg cápsulas duras gastroresistentes
duloxetina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

YENTREVE 40 mg cápsulas duras gastrorresistentes YENTREVE 20 mg cápsulas duras gastrorresistentes duloxetina (hidrocloruro)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es YENTREVE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar YENTREVE
3. Cómo tomar YENTREVE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de YENTREVE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es YENTREVE y para qué se utiliza

YENTREVE contiene el principio activo duloxetina. YENTREVE aumenta los niveles de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso.

YENTREVE es un medicamento que se toma por vía oral para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) en mujeres.

La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) es una enfermedad en la que las pacientes tienen pérdidas o escapes accidentales de orina durante el esfuerzo físico o tras realizar actividades tales como reír, toser, estornudar, levantar pesos o hacer ejercicio.

Se cree que YENTREVE actúa aumentando la fuerza del músculo que retiene la orina, al reír, estornudar, o realizar actividades físicas.

La eficacia de YENTREVE se refuerza cuando se combina con el programa denominado rehabilitación muscular del suelo pélvico (RMSP).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar YENTREVE

NO tome YENTREVE si

- es alérgico a la duloxetina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- tiene insuficiencia hepática
- tiene insuficiencia renal grave
- está tomando o ha tomado en los últimos 14 días otro medicamento conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver “Uso de YENTREVE con otros medicamentos”)
- está tomando fluvoxamina, que se utiliza normalmente para tratar la depresión, ciprofloxacino o enoxacino, que se utilizan en el tratamiento de algunas infecciones

Consulte a su médico si tiene tensión arterial alta o una enfermedad cardíaca. Su médico le indicará si debe tomar YENTREVE.

Advertencias y precauciones

YENTREVE puede no ser adecuado para usted por las siguientes razones. Consulte a su médico antes de tomar Yentreve si:

- está usando medicamentos para tratar la depresión (ver “Uso de YENTREVE con otros medicamentos)
- está tomando Hierba de San Juan, un tratamiento a base de plantas (*Hypericum perforatum*)
- tiene alguna enfermedad del riñón
- ha sufrido convulsiones (ataques epilépticos)
- ha sufrido manía
- sufre trastorno bipolar
- tiene problemas oculares como algunos tipos de glaucoma (presión ocular incrementada)
- ha tenido problemas hemorrágicos (tendencia a desarrollar hematomas), especialmente si está embarazada (ver “Embarazo y lactancia”)
- tiene riesgo de tener niveles bajos de sodio (por ejemplo si está tomando diuréticos, especialmente si es usted una persona de edad avanza).
- está en tratamiento con otros medicamentos que puedan producir daños en el hígado
- está tomando otros medicamentos que contengan duloxetina (ver “Uso de YENTREVE con otros medicamentos”)

YENTREVE puede provocar una sensación de inquietud o incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Si esto le sucede debe comunicárselo a su médico.

También debe contactar con su médico:

Si experimenta signos y síntomas de inquietud, alucinaciones, pérdida de coordinación, latido rápido del corazón, aumento de la temperatura corporal, cambios rápidos de la tensión arterial, reflejos hiperactivos, diarrea, coma, náuseas, vómitos, ya que puede estar sufriendo un síndrome serotoninérgico.

En su forma más grave, el síndrome serotoninérgico puede parecerse al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM). Los signos y síntomas del SNM pueden incluir una combinación de fiebre, latido rápido del corazón, sudoración, rigidez muscular grave, confusión, aumento de las enzimas musculares (determinado mediante un análisis de sangre).

Algunos medicamentos del grupo al que pertenece Yentreve (llamados ISRS/IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4). En algunos casos, estos síntomas persisten después de suspender el tratamiento.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de la depresión o trastorno de ansiedad.

Aunque YENTREVE no está indicado para el tratamiento de la depresión, su principio activo (duloxetina) es usado como un medicamento antidepresivo. Si se encuentra deprimido y/o padece trastornos de ansiedad, puede en ocasiones tener pensamientos de autolesión o de suicidio. Estos pensamientos pueden verse incrementados al principio del tratamiento con antidepresivos, puesto que todos estos medicamentos tardan un tiempo en ejercer su efecto, normalmente unas dos semanas pero a veces más tiempo.

Es más probable que tenga pensamientos de este tipo si:

- ha tenido previamente pensamientos de autolesión o suicidio
- es un adulto joven. Existe información procedente de ensayos clínicos, que ha mostrado un riesgo aumentado de comportamiento suicida en adultos menores de 25 años que padecen un trastorno psiquiátrico y están siendo tratados con antidepresivos

Contacte con su médico o diríjase directamente al hospital en el momento que tenga cualquier pensamiento de autolesión o de suicidio.

Puede ser útil que le comente a algún familiar o amigo cercano que se encuentra deprimido o que padece un trastorno de ansiedad, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si

notan que su depresión o ansiedad está empeorando, o si están preocupados por cambios en su comportamiento.

Niños y adolescentes menores de 18 años

YENTREVE no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años. Además, debe saber que los pacientes menores de 18 años, cuando toman esta clase de medicamentos, tienen un riesgo incrementado de aparición de efectos secundarios tales como intento de suicidio, pensamientos suicidas y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista e ira). Además, en este grupo de edad, todavía no se han demostrado los efectos de seguridad a largo plazo de YENTREVE relacionados con el crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Otros medicamentos y YENTREVE

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

El componente principal de YENTREVE, duloxetina, se utiliza en otros medicamentos para otros tratamientos:

- dolor neuropático diabético, depresión, ansiedad e incontinencia urinaria.

Se debe evitar utilizar más de uno de estos medicamentos al mismo tiempo. Compruebe con su médico si está ya utilizando otros medicamentos que contengan duloxetina.

Su médico decidirá si usted puede tomar YENTREVE con otros medicamentos. **No comience ni deje de utilizar ningún medicamento, incluidos los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales, sin antes consultarlo con su médico.**

También debe comunicar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs): No debe tomar YENTREVE si está tomando o ha tomado recientemente (en los últimos 14 días), otro medicamento antidepresivo conocido como inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Como ejemplos de IMAOs se incluye moclobemida (un antidepresivo) y linezolid (un antibiótico). Tomar un IMAO junto con muchos medicamentos de prescripción médica, incluido YENTREVE, puede provocar efectos adversos graves incluso poner en peligro su vida. Debe esperar al menos 14 días tras la interrupción de un tratamiento con un IMAO antes de tomar YENTREVE. De igual modo, debe esperar al menos 5 días después de dejar el tratamiento con YENTREVE antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

Medicamentos que causan somnolencia: Esto incluye los medicamentos recetados por su médico incluyendo benzodiazepinas, analgésicos potentes, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes.

Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina: Triptanos, tramadol, triptófano, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, como paroxetina y fluoxetina), IRSN (como venlafaxina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, Hierba de San Juan e IMAOs (como moclobemida y linezolid). Estos medicamentos incrementan el riesgo de efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando toma alguno de estos medicamentos junto con YENTREVE, debe comunicárselo a su médico.

Anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios: Medicamentos que diluyen la sangre o previenen la formación de coágulos en la sangre. Estos medicamentos pueden incrementar el riesgo de sangrado.

Toma de YENTREVE con alimentos, bebidas y alcohol

YENTREVE se puede tomar con o sin comida. Debe tener precaución si toma alcohol cuando esté en tratamiento con YENTREVE.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Informe a su médico si se queda embarazada o si está intentando quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con YENTREVE. Únicamente debe utilizar YENTREVE después de valorar con su médico los beneficios potenciales y cualquier riesgo potencial para el feto.
- Asegúrese de que su matrona y/o su médico saben que está tomando YENTREVE. Otros medicamentos similares (ISRSs), tomados durante el embarazo, pueden incrementar el riesgo de producir una enfermedad grave en bebés, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), que hace que el bebé respire más rápidamente y que adquiera una coloración azulada. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debería ponerse en contacto inmediatamente con su matrona y/o médico.
- Si toma YENTREVE cuando se acerca el final de su embarazo, su bebé puede tener algunos síntomas cuando nazca. Normalmente comienzan en el momento del nacimiento o durante los primeros días tras el nacimiento de su bebé. Entre estos síntomas se pueden incluir músculos débiles, temblores, nerviosismo, que el bebé no se alimente correctamente, problemas con la respiración y convulsiones. Si su bebé tiene cualquiera de estos síntomas cuando haya nacido o si está preocupada por la salud de su bebé, póngase en contacto con su médico o matrona, que le podrán aconsejar.
- Si toma YENTREVE cuando se acerca el final de su embarazo, existe un mayor riesgo de hemorragia vaginal excesiva poco después del nacimiento, especialmente si ha tenido problemas hemorrágicos. Su médico o matrona deben saber que está tomando duloxetine para que le puedan aconsejar.
- Los datos disponibles sobre el uso de YENTREVE durante los tres primeros meses de embarazo no muestran un aumento general del riesgo de defectos de nacimiento en el niño. Si toma YENTREVE durante la segunda mitad del embarazo, puede haber un mayor riesgo de que el bebé nazca antes de tiempo (6 bebés prematuros adicionales por cada 100 mujeres que toman YENTREVE en la segunda mitad del embarazo), sobre todo entre las semanas 35 y 36 de embarazo.
- Informe a su médico si está dando el pecho. No se recomienda el uso de YENTREVE durante la lactancia. Pida consejo a su médico o farmacéutico.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con YENTREVE puede que se sienta somnoliento o mareado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta el tratamiento con YENTREVE.

YENTREVE contiene sacarosa

YENTREVE contiene **sacarosa**. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

YENTREVE contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar YENTREVE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

YENTREVE se debe tomar por vía oral. Debe tragar la cápsula entera con agua.

La dosis recomendada de YENTREVE es de una cápsula de 40 mg dos veces al día (por la mañana y por la tarde o noche). Su médico puede decidir iniciar el tratamiento con una cápsula de 20 mg dos veces al día durante dos semanas antes de incrementar la dosis a 40 mg dos veces al día.

Para no olvidar la toma de YENTREVE, puede serle útil tomarlo a las mismas horas todos los días.

No deje de tomar YENTREVE, o cambie su dosis sin consultar con su médico. Es importante tratar su enfermedad de forma adecuada para ayudarle a mejorar. Si no se trata, puede que su enfermedad no desaparezca y puede llegar a ser más grave y más difícil de tratar.

Si toma más YENTREVE del que debe

Llame a su médico o farmacéutico inmediatamente si toma más cantidad de YENTREVE de la prescrita por su médico. Dentro de los síntomas producidos por una sobredosis se incluyen somnolencia, coma, síndrome serotoninérgico (una reacción rara que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular) convulsiones, vómitos y alta frecuencia cardíaca.

Si olvidó tomar YENTREVE

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. De todas formas, si es la hora de la siguiente dosis, salte la dosis olvidada y tome una dosis única como lo hace normalmente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No tome más cantidad de YENTREVE de la prescrita para usted en un día.

Si interrumpe el tratamiento con YENTREVE

NO deje de tomar sus cápsulas sin el consejo de su médico aunque se encuentre mejor. Si su médico piensa que usted no necesita seguir tomando YENTREVE, él o ella le indicarán que reduzca su dosis durante al menos 2 semanas.

Algunos pacientes, que dejan repentinamente el tratamiento con YENTREVE después de más de una semana de tratamiento han presentado síntomas tales como:

- mareos, sensación de hormigueo como pinchazos o sensación de calambre eléctrico (especialmente en la cabeza), alteraciones del sueño (sueños intensos, pesadillas, incapacidad para dormir), fatiga, somnolencia, sensación de inquietud o agitación, sensación de ansiedad, náuseas o vómitos, temblor, dolores de cabeza, dolor muscular, sensación de irritabilidad, diarrea y sudoración excesiva o vértigo

Estos síntomas normalmente no son importantes y desaparecen en unos pocos días, si usted tiene síntomas que sean molestos pida consejo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos normalmente son de leves a moderados y desaparecen, con frecuencia, en un periodo corto de tiempo.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- malestar (náuseas), sequedad de boca, estreñimiento
- fatiga

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- pérdida de apetito
- problemas para dormir, sensación de agitación, disminución del deseo sexual, ansiedad, dificultad para dormir

- dolor de cabeza, mareos, sensación de letargo, somnolencia, temblores o sensación de adormecimiento, incluyendo adormecimiento, pinchazos u hormigueo en la piel
- visión borrosa
- sensación de mareos, “giros” (vértigo)
- aumento de la tensión arterial, rubor
- diarrea, dolor de estómago, vómitos, ardor de estómago o indigestión
- aumento de la sudoración
- debilidad, escalofríos

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- inflamación de la garganta que provoca ronquera
- reacciones alérgicas
- disminución de actividad de la glándula tiroides que puede provocar cansancio o aumento de peso
- deshidratación
- rechinar de dientes, sensación de desorientación, falta de motivación, dificultad o incapacidad para tener un orgasmo, sueños inusuales
- nerviosismo, alteración de la atención, que los alimentos sepan de manera diferente a la habitual, descanso de poca calidad
- dilatación de las pupilas (el punto negro del centro del ojo) o alteraciones de la vista, sequedad de ojos
- acúfenos (percepción de sonido en el oído cuando no hay sonido exterior), dolor de oído
- sentir palpitaciones en el pecho, latidos rápidos o irregulares del corazón
- desmayos
- aumento de bostezos
- vomitar sangre, o heces de color negro, gastroenteritis, inflamación de la boca, eructos, dificultad para tragar, gases, mal aliento
- inflamación del hígado que puede causar dolor abdominal o coloración amarilla de la piel o del blanco de ojos
- erupción (picor), sudores nocturnos, ronchas, sudores fríos, aumento de la tendencia a tener hematomas
- dolor muscular, tensión o espasmo muscular, contracciones del músculo de la mandíbula
- dificultad para comenzar la micción, dolor al orinar, necesidad de orinar durante la noche, orinar con frecuencia, olor anormal de la orina
- sangrados vaginales anormales, síntomas menopáusicos
- dolor en el pecho, sensación de frío, sed, sensación de calor
- pérdida de peso o aumento de peso
- YENTREVE puede provocar efectos de los que puede no darse cuenta, tales como incremento de las enzimas hepáticas o de los niveles de potasio en sangre, creatinfosfoquinasa, azúcar o colesterol.

Efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- reacciones alérgicas graves, que causen dificultad para respirar o mareos con hinchazón de la lengua o labios
- bajos niveles de sodio en sangre (mayoritariamente en personas de edad avanzada; los síntomas pueden incluir sensación de mareo, debilidad, confusión, sueño o mucho cansancio, náuseas o vómitos, los síntomas más serios son desvanecimientos, convulsiones o caídas), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)
- comportamiento suicida, pensamiento suicida, manía (hiperactividad, pensamiento acelerado y disminución de la necesidad de dormir), alucinaciones, agresividad e ira
- “Síndrome serotoninérgico” (una reacción rara que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular), convulsiones, movimientos involuntarios de los músculos, sensación de inquietud o incapacidad para permanecer sentado o estar quieto, dificultad para controlar movimientos p. ej:

falta de coordinación o movimientos involuntarios de los músculos, síndrome de piernas inquietas

- aumento de la presión en el ojo (glaucoma)
- mareos, aturdimiento o desmayos al ponerse de pie, los dedos de las manos o de los pies fríos
- espasmos de la garganta, sangrado de la nariz
- Tos, sibilancias y falta de aliento, que pueden ir acompañados de fiebre alta
- sangre roja brillante en las heces, inflamación del intestino grueso (dando lugar a diarrea)
- fallo hepático, coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia)
- Síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad grave con formación de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales) reacciones alérgicas graves que causan hinchazón de la cara o garganta (angioedema), sensibilidad a la luz del sol
- espasmos musculares
- dificultad o incapacidad para orinar, necesidad de orinar durante la noche, disminución del flujo de orina
- periodos menstruales anormales, incluyendo menstruaciones abundantes, dolorosas, irregulares o prolongadas, excepcionalmente menstruaciones ligeras o faltas, secreción anormal de leche materna
- hemorragia vaginal excesiva poco después del nacimiento (hemorragia posparto)
- caídas (mayoritariamente en personas de edad avanzada), marcha anormal

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- signos y síntomas de una afección llamada “miocardiopatía por estrés”, que puede incluir dolor en el pecho, dificultad en la respiración, mareos, desvanecimientos y latidos irregulares.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de YENTREVE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

YENTREVE se debe conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar las cápsulas por encima de 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de YENTREVE

- El principio **activo** es duloxetina.

Cada cápsula contiene 20 ó 40 mg de duloxetina (como hidrocloreto).

- Los **demás** componentes son:

Contenido de la cápsula: hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, sacarosa, esferas de azúcar, talco, dióxido de titanio (E171) y citrato de trietilo (*Para mayor información sobre sacarosa, ver el final de la sección 2*).

Cuerpo de la cápsula: gelatina, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio (E171), índigo carmín (E132), óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y tinta negra comestible.

Tinta negra comestible: óxido de hierro negro sintético (E172), propilenglicol y shellac.

Aspecto del producto y contenido del envase

YENTREVE es una cápsula dura gastrorresistente. Cada cápsula de YENTREVE contiene pellets de hidrocloreto de duloxetina con una cubierta para protegerlos del ácido del estómago.

YENTREVE está disponible en 2 dosis: 20 y 40 mg.

Las cápsulas de 40 mg son naranja y azul y están impresas con “40 mg” y el código “9545”.

Las cápsulas de 20 mg son azules y están impresas con “20 mg” y el código “9544”.

YENTREVE 40 mg está disponible en envases de 28, 56, 98, 140 y 196 (2 x 98) cápsulas

YENTREVE 20 mg está disponible en envases de 28, 56 y 98 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

Responsable de la fabricación: Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30. 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0)30 6025800

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Spaly Bioquímica, S.A.

Tel: + 34-91-663 50 00

France

Lilly France

Tel: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: + 371 67364000

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel. +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21- 412 66 00

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 8545 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0)8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para duloxetina, las conclusiones del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el **síndrome neuroléptico maligno (SNM)** y **miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo)** en la literatura, comunicaciones espontáneas, incluyendo en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada positiva y/o re-exposición, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre duloxetina y SNM y miocardiopatía por estrés (miocardiopatía de Takotsubo), es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de producto de los productos que contienen duloxetina se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para duloxetina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) duloxetina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.