

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

YENTREVE 20 mg tvrde želučanootporne kapsule

YENTREVE 40 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

YENTREVE 20 mg

Jedna kapsula sadrži 20 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula može sadržavati do 37 mg saharoze.

YENTREVE 40 mg

Jedna kapsula sadrži 40 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula može sadržavati do 74 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula.

YENTREVE 20 mg

Neprozirno tijelo plave boje s otisnutom oznakom „20 mg“ i neprozirna plava kapica s otisnutom oznakom „9544“.

YENTREVE 40 mg

Neprozirno tijelo narančaste boje s otisnutom oznakom „40 mg“ i neprozirna plava kapica s otisnutom oznakom „9545“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

YENTREVE je indiciran u žena za liječenje umjerene do teške stresne urinarne inkontinencije (SUI).

YENTREVE je indiciran u odraslih.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka YENTREVE je 40 mg dvaput dnevno, neovisno o obrocima. Nakon 2-4 tjedna liječenja mora se provesti ponovna procjena bolesnica kako bi se ocijenila korist i podnošljivost terapije. Nekim bi bolesnicama moglo koristiti ako se liječenje započne dozom od 20 mg dvaput na dan tijekom dva tjedna prije povećanja doze na preporučenu dozu od 40 mg dvaput dnevno. Postupno povećavanje doze može smanjiti, premda ne i eliminirati rizik od mučnine i omaglice.

Međutim, postoje ograničeni podaci koji podupiru djelotvornost lijeka YENTREVE u dozi od 20 mg dvaput dnevno.

U placebom kontroliranim ispitivanjima djelotvornost lijeka YENTREVE nije ocijenjena za razdoblje dulje od 3 mjeseca. Korist liječenja treba iznova procjenjivati u redovitim intervalima.

Kombiniranje lijeka YENTREVE i programa vježbi za jačanje mišića donjeg dijela zdjelice moglo bi biti učinkovitije nego svako od tih dvaju liječenja zasebno. Preporučuje se razmotriti istodobno uvođenje programa jačanja mišića donjeg dijela zdjelice.

Oštećenje jetrene funkcije

YENTREVE se ne smije primjenjivati u žena s bolešću jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnica s blagom ili umjerenom disfunkcijom bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 do 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. YENTREVE se ne smije primjenjivati u bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min; vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost duloksetina za liječenje stresne urinarne inkontinencije nisu ispitane. Nema dostupnih podataka.

Posebne skupine bolesnica

Starije osobe

Nužan je oprez u liječenju starijih osoba.

Prekid liječenja

Nagli prekid mora se izbjegavati. Kada se liječenje lijekom YENTREVE prekida, doza se mora smanjivati postupno tijekom razdoblja od najmanje jednog do dva tjedna kako bi se smanjio rizik reakcija prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi, treba razmotriti nastavak liječenja prethodno propisanom dozom. Nakon toga liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali postupnijom brzinom.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolest jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

YENTREVE se ne smije primjenjivati u kombinaciji s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze - MAOI (vidjeti dio 4.5).

YENTREVE se ne smije primjenjivati u kombinaciji s inhibitorima CYP1A2, poput fluvoksamina, ciprofloksacina ili enoksacina jer ta kombinacija rezultira povišenim koncentracijama duloksetina u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirano je započeti liječenje lijekom YENTREVE u bolesnica s nekontroliranom hipertenzijom koje bolesnice može izložiti potencijalnom riziku od hipertenzivne krize (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Manija i napadaji

YENTREVE se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s manijom u anamnezi ili s dijagnozom bipolarnog poremećaja i/ili napadaja.

Serotoninski sindrom / neuroleptički maligni sindrom

Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, kod liječenja duloksetinom može se javiti serotoninski sindrom ili neuroleptički maligni sindrom (NMS), stanje koje može biti opasno po život, osobito pri istodobnoj primjeni drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličke antidepresive ili triptane) i lijekova koji utječu na metabolizam serotonina, poput MAOI, ili antipsihotika ili drugih antagonista dopamina koji mogu utjecati na sustave serotoninergičke neurotransmisije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), nestabilnost autonomnog živčanog sustava (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne aberacije (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev). Serotoninski sindrom u svom najtežem obliku može nalikovati na NMS, koji uključuje hipertermiju, ukočenost mišića, povišene vrijednosti kreatin kinaze u serumu, nestabilnost autonomnog živčanog sustava s mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova i promjene mentalnog statusa.

Ako je istodobno liječenje duloksetinom i drugim serotoninergičkim/neuroleptičkim lijekovima koji mogu utjecati na sustave serotoninergičke i/ili dopaminergičke neurotransmisije klinički neophodno, preporučuje se strogi nadzor bolesnika, osobito pri uvođenju lijeka i povećanju doze.

Gospina trava

Pri istodobnom uzimanju lijeka YENTREVE i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) nuspojave mogu biti češće.

Midrijaza

Prijavljeni su slučajevi midrijaze povezani s duloksetinom te se stoga duloksetin mora s oprezom propisivati bolesnicima s povišenim intraokularnim tlakom i onima s rizikom od akutnog glaukoma uskog kuta.

Krvni tlak i srčana frekvencija

U nekih je bolesnika duloksetin povezan s povišenjem krvnog tlaka i klinički značajnom hipertenzijom. To može biti zbog noradrenergičkog učinka duloksetina. Prijavljeni su slučajevi hipertenzivne krize kod primjene duloksetina, osobito u bolesnika s već postojećom hipertenzijom. Stoga se u bolesnika s poznatom hipertenzijom i/ili drugom srčanom bolešću preporučuje praćenje krvnog tlaka, osobito tijekom prvog mjeseca liječenja. Duloksetin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika čije stanja mogu biti kompromitirana ubrzanjem srčane frekvencije ili povišenjem krvnog tlaka. Opres je također nužan i kada se duloksetin primjenjuje s lijekovima koji mogu poremetiti njegov metabolizam (vidjeti dio 4.5). U bolesnika koje imaju stalno povišeni krvni tlak za vrijeme uzimanja duloksetina mora se razmotriti ili smanjenje doze ili postupan prekid uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8). Ne smije se započeti liječenje duloksetinom u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) koje su na hemodijalizi koncentracije duloksetina u plazmi su povećane. Za bolesnice s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti dio 4.3. Vidjeti dio 4.2 za informacije o bolesnicima s blagim ili umjerenim poremećajem bubrežne funkcije.

Krvarenje

Kod primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), uključujući duloksetin, bilo je izvješća o abnormalnim krvarenjima, poput ekhimoza, purpura i gastrointestinalnih krvarenja. Duloksetin može povećati rizik od poslijeporođajnog krvarenja (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez u bolesnica koje uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove za koje se zna da utječu na funkciju trombocita (npr. NSAIL ili acetilsalicilatna kiselina (ASK)) te u bolesnica s poznatom sklonošću krvarenjima.

Prekid liječenja

Simptomi koji se javljaju pri prekidu liječenja su česti, naročito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8). U kliničkom ispitivanju štetni događaji primijećeni nakon naglog prekida liječenja pojavili su se u približno 44 % bolesnica liječenih lijekom YENTREVE i u 24 % bolesnica koje su uzimale placebo.

Rizik od pojave simptoma koji se javljaju pri prekidu liječenja viđenih kod primjene SSRI-a i SNRI-ja može ovisiti o nekoliko faktora, uključujući trajanje i dozu terapije i brzinu smanjivanja doze. Najčešće prijavljene nuspojave navedene su u dijelu 4.8. Općenito su ti simptomi blagi do umjereni, međutim u nekih bolesnica mogu biti teški po intenzitetu. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana nakon prekida liječenja, ali je bilo i vrlo rijetkih prijava takvih simptoma u bolesnica koje su nehotično propustile dozu. Ovi su simptomi uglavnom samoograničavajući te se povuku unutar 2 tjedna, iako kod nekih osoba mogu dulje trajati (2-3 mjeseca ili dulje). Stoga se savjetuje da se kod prekida liječenja duloksetinom doza postupno smanjuje tijekom razdoblja od ne manje od 2 tjedna, sukladno potrebama bolesnica (vidjeti dio 4.2).

Hiponatrijemija

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije kod primjene lijeka YENTREVE, uključujući slučajeve sa serumskim natrijem nižim od 110 mmol/l. Hiponatrijemija može biti uzrokovana sindromom neprikladnog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH; engl. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion*). U većini slučajeva hiponatrijemija je prijavljena u starijih osoba, posebno kada je udružena s nedavnom anamnezom promjene ravnoteže tekućina ili s predisponirajućim stanjima za razvoj takvog poremećaja. Oprez je nužan u bolesnica s povećanim rizikom od hiponatrijemije, poput starijih osoba, bolesnica s cirozom, dehidriranih bolesnica ili bolesnica koje se liječe diureticima.

Depresija, suicidalne misli i ponašanje

Iako YENTREVE nije indiciran za liječenje depresije, njegov djelatni sastojak (duloksetin) također se koristi kao antidepresivni lijek. Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaja povezanih sa samoubojstvom). Taj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija. S obzirom da poboljšanje ne mora nastupiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili dulje, bolesnice se mora pomno pratiti sve dok ne nastupi poboljšanje. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim fazama oporavka. Poznato je da bolesnice koje u anamnezi imaju događaje povezane sa samoubojstvom, ili one koje su pokazivale značajan stupanj suicidalnih misli prije početka liječenja, imaju veći rizik od suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja te se moraju pažljivo pratiti tijekom liječenja. Metaanaliza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lijekova u liječenju psihijatrijskih poremećaja pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnica mlađih od 25 godina.

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja tijekom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8). Liječnici moraju potaknuti bolesnice da im prijave bilo kakve uznemirujuće misli ili osjećaje te simptome depresije u bilo koje vrijeme. Ako se tijekom terapije lijekom YENTREVE u bolesnice razviju agitacija ili simptomi depresije, treba zatražiti savjet liječnika specijalista jer je depresija ozbiljno medicinsko stanje. Ako se donese odluka o uvođenju antidepresivne farmakološke terapije, preporučuje se postupan prekid liječenja lijekom YENTREVE (vidjeti dio 4.2).

Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina

YENTREVE se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim su ispitivanjima suicidalno ponašanje (pokušaji suicida i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (prvenstveno agresija, protivljenje i bijes) uočeni češće u djece i adolescenata liječenih antidepresivima u usporedbi s onima koji su dobivali placebo. Ako se, na temelju kliničke potrebe, ipak donese odluka o liječenju, bolesnicu treba pažljivo pratiti kako bi se uočila moguća pojava suicidalnih simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o dugoročnoj sigurnosti kod djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Lijekovi koji sadrže duloksetin

Duloksetin je prisutan na tržištu pod različitim zaštićenim imenima u nekoliko indikacija (liječenje boli kod dijabetičke neuropatije, velikog depresivnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja i stresne urinarne inkontinencije). Mora se izbjegavati istodobna primjena više od jednog od takvih lijekova.

Hepatitis/povišeni jetreni enzimi

Kod primjene duloksetina prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući velika povišenja jetrenih enzima (> 10 puta iznad gornje granice normale), hepatitis i žutica (vidjeti dio 4.8). Većina njih se pojavila tijekom prvih mjeseci liječenja. Oštećenje jetre uglavnom je bilo hepatocelularno. Duloksetin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koje se liječe drugim lijekovima koji mogu uzrokovati oštećenje jetre.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena duloksetina povezana je s razvojem akatizije koju karakterizira subjektivno neugodan ili uznemirujući nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To se najčešće pojavljuje unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koje razviju ovakve simptome povećanje doze može biti štetno.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Saharoza

YENTREVE tvrde želučano otporne kapsule sadrže saharozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze-galaktoze ili insuficijencijom saharaze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI): zbog rizika od serotoninskog sindroma duloksetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) ili unutar najmanje 14 dana nakon prekida liječenja nekim od MAOI. S obzirom na poluvijek duloksetina, mora proći najmanje 5 dana nakon prestanka primjene lijeka YENTREVE prije početka liječenja MAOI-ma (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka YENTREVE sa selektivnim reverzibilnim inhibitorima MAO, poput moklobemida (vidjeti dio 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilan neselektivan MAO inhibitor i ne smije se davati bolesnicima koji se liječe lijekom YENTREVE (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP1A2: budući da je CYP1A2 uključen u metabolizam duloksetina, istodobna primjena lijeka YENTREVE s potentnim inhibitorima CYP1A2 vjerojatno će rezultirati povišenim

koncentracijama duloksetina. Fluvoksamin (100 mg jednom dnevno), potentni inhibitor CYP1A2, smanjio je prividni klirens duloksetina iz plazme za oko 77 % i 6 puta povećao AUC_{0-t}. Stoga se YENTREVE ne smije primjenjivati u kombinaciji s potentnim inhibitorima CYP1A2 poput fluvoksamina (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav (SŽS): savjetuje se oprez kada se YENTREVE primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima ili tvarima koje djeluju na SŽS, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepine, morfinomimetike, antipsihotike, fenobarbital, sedativne antihistaminike).

Serotoninergički lijekovi: u rijetkim je slučajevima prijavljen serotoninski sindrom u bolesnika koje su uzimale SSRI-je/SNRI-je istodobno sa serotoninergičkim lijekovima. Preporučuje se oprez ako se YENTREVE primjenjuje istodobno sa serotoninergičkim lijekovima poput SSRI-ja, SNRI-ja, tricikličkih antidepresiva poput klomipramina ili amitriptilina, inhibitora MAO poput moklobemida ili linezolid, gospine trave (*Hypericum perforatum*) ili triptana, tramadola, petidina i triptofana (vidjeti dio 4.4).

Učinak duloksetina na druge lijekove

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP1A2: nije bilo znatnijeg utjecaja na farmakokinetiku teofilina, koji je supstrat CYP1A2, prilikom istodobne primjene s duloksetinom (60 mg dva puta dnevno).

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6: duloksetin je umjereni inhibitor CYP2D6. Kada je duloksetin u dozi od 60 mg dvaput dnevno primijenjen s jednokratnom dozom dezipramina, supstratom CYP2D6, AUC dezipramina se povećao 3 puta. Istodobna primjena duloksetina (40 mg dvaput dnevno) povećava AUC tolterodina (2 mg dvaput dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže za 71 %, ali ne utječe na farmakokinetiku njegova aktivnog 5-hidroksil metabolita pa se prilagodba doze ne preporučuje. Savjetuje se oprez ako se YENTREVE primjenjuje istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju prvenstveno pomoću CYP2D6 (risperidon, triciklički antidepresivi poput nortriptilina, amitriptilina i imipramina), naročito ako imaju uzak terapijski indeks (poput flekainida, propafenona i metoprolola).

Oralni kontraceptivi i ostali steroidni lijekovi: rezultati ispitivanja *in vitro* pokazuju da duloksetin ne inducira katalitičku aktivnost CYP3A. Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija lijekova *in vivo*.

Antikoagulantni i antitrombocitni lijekovi: potreban je oprez kada se duloksetin kombinira s peroralnim antikoagulantnim ili antitrombocitnim lijekovima zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja koji se pripisuje farmakodinamičkoj interakciji. Nadalje, prijavljena su povišenja vrijednosti INR-a kada se duloksetin primjenjivao istodobno u bolesnika liječenih varfarinom. Međutim, istodobna primjena duloksetina s varfarinom u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca, kao dio kliničkog farmakološkog ispitivanja, nije rezultirala klinički značajnom promjenom INR-a u odnosu na početne vrijednosti, kao ni farmakokinetike R- ili S- varfarina.

Učinci drugih lijekova na duloksetin

Antacidi i antagonisti H₂ receptora: istodobna primjena lijeka YENTREVE i antacida koji sadrže aluminij ili magnezij ili famotidina nije značajno utjecala na brzinu ni opseg apsorpcije duloksetina nakon peroralne primjene doze od 40 mg.

Induktori CYP1A2: populacijske farmakokinetičke analize ispitivanja pokazale su da su u pušača koncentracije duloksetina u plazmi gotovo 50 % niže u usporedbi s nepušačima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, duloksetin nije utjecao na plodnost u muškaraca, a učinci u žena bili su primjetni samo pri dozama koje su izazvale toksičnost za majku.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri razinama sistemske izloženosti (AUC) duloksetinu manjima od maksimalne kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Dva velika opservacijska ispitivanja ne ukazuju na povećan ukupan rizik od velikih (*major*) prirođenih malformacija (jedno ispitivanje provedeno u SAD-u koje je obuhvatilo 2500 novorođenčadi izložene duloksetinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće i jedno ispitivanje provedeno u EU-u koje je obuhvatilo 1500 novorođenčadi izložene duloksetinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće). Analiza specifičnih malformacija, kao što su srčane malformacije, dala je nejasne rezultate.

U ispitivanju provedenom u EU-u izloženost majke duloksetinu u kasnoj fazi trudnoće (u bilo kojem trenutku od 20. tjedna gestacije do poroda) bila je povezana s povećanim rizikom od prijevremenog poroda (manje nego dvostruko veći rizik, što odgovara približno 6 dodatnih prijevremenih poroda na 100 žena liječenih duloksetinom u kasnoj fazi trudnoće). Većina je slučajeva zabilježena između 35. i 36. tjedna gestacije. Ovakva povezanost nije bila opažena u ispitivanju provedenom u SAD-u.

Opservacijski podaci iz SAD-a pružili su dokaze koji upućuju na (manje od dvostruko) veći rizik od poslijeporođajnog krvarenja nakon izlaganja duloksetinu unutar mjesec dana prije poroda.

Epidemiološki podaci pokazali su da primjena SSRI-a u trudnoći, osobito u visokom stupnju trudnoće, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi (PPHN). Iako se ni u jednom ispitivanju nije ispitala povezanost između PPHN-a i liječenja SRNI-ma, ne može se isključiti mogući rizik kod primjene duloksetina uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, moguća je pojava simptoma prekida primjene lijeka u novorođenčeta ako je majka uzimala duloksetin u vrijeme blizu porođaja. Simptomi prekida primjene lijeka primijećeni s duloksetinom mogu uključivati hipotoniju, tremor, nervozne pokrete, teškoće pri hranjenju, respiratorni distres i napadaje. Većina slučajeva javila se pri porodu ili unutar nekoliko dana nakon rođenja.

YENTREVE se u trudnoći smije primjenjivati samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod. Ženama treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom terapije zatrudne ili namjeravaju zatrudnjeti.

Dojenje

Na temelju ispitivanja provedenom na 6 bolesnica u laktaciji koje nisu dojile svoju djecu pokazalo se da se duloksetin u majčino mlijeko izlučuje u vrlo maloj mjeri. Procijenjena dnevna doza u dojenčadi izražena u mg/kg je približno 0,14 % majčine doze (vidjeti dio 5.2). Budući da sigurnost duloksetina u dojenčadi nije poznata, ne preporučuje se primjena lijeka YENTREVE u dojilja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Lijek YENTREVE može biti povezan s pojavom sedacije i omaglice. Bolesnice se mora upozoriti da u slučaju osjećaja sedacije ili omaglice izbjegavaju moguće opasne poslove, poput upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnica liječenih lijekom YENTREVE u sklopu kliničkih ispitivanja stresne urinarne inkontinencije (SUI) i drugih poremećaja donjih mokraćnih putova bile su mučnina, suha usta, umor i konstipacija. Analiza podataka iz četiri 12-tjedna placebom kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnica sa stresnom urinarnom inkontinencijom, uključujući 958 bolesnica liječenih duloksetinom i 955 bolesnica koje su uzimale placebo, pokazala je da se prijavljene

nuspojave obično javljaju u prvom tjednu liječenja. Međutim, većina najčešćih nuspojava bila je blaga do umjerena, a povukla se unutar 30 dana od pojave (npr. mučnina).

b. Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave opažene iz spontanijh prijava i u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Tablica 1: Nuspojave

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Infekcije i infestacije</i>					
		laringitis			
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>					
		poremećaj preosjetljivosti	anafilaktička reakcija		
<i>Endokrini poremećaji</i>					
		hipotireoza			
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>					
	smanjen apetit	dehidracija	hiperglikemija (prijavljena posebno u bolesnika sa šećernom bolešću) hiponatrijemija SIADH ⁶		
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>					
	nesanica agitacija smanjen libido anksioznost poremećaj spavanja	bruksizam dezorijentacija apatija abnormalni orgazam abnormalni snovi	suicidalno ponašanje ^{5,6} suicidalne ideje ^{5,7} manija ⁶ halucinacije agresija i bijes ^{4,6}		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>					
	glavobolja omaglica letargija somnia encija tremor parestezije	nervoza smetnje pozornosti disgeuzija loša kvaliteta sna	serotonin ski sindrom ⁶ konvulzije ^{1,6} mioklonus akatzija ⁶ psihomotorni nemir ⁶ ekstrapiramidni simptomi ⁶ diskinezija sindrom nemirnih nogu		

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji oka</i>					
	zamućen vid	midrijaza poremećaj vida suho oko	glaukom		
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>					
	vertoglavica	tinitus ¹ bol u uhu			
<i>Srčani poremećaji</i>					
		palpitacije tahikardija	supraventrikularna aritmija, uglavnom fibrilacija atrijsa ⁶		stresna kardiomiopatija (Takotsubo kardiomiopatija)
<i>Krvožilni poremećaji</i>					
	hipertenzija ^{3,7} crvenilo uz osjećaj vrućine	sinkopa ² povišeni krvni tlak ³	hipertenzivna kriza ³ ortostatska hipotenzija ² periferna hladnoća		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>					
		zijevanje	stezanje u grlu epistaksa intersticijska plućna bolest ¹⁰ eozinofilna pneumonija ⁶		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>					
mučnina suha usta konstipacija	proljevo bol u abdomenu povraćanje dispepsija	gastrointestinalno krvarenje ⁷ gastroenteritis stomatitis podrigivanje gastritis disfagija flatulencija zadah iz usta	hematohezija mikroskopski kolitis ⁹		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>					
		hepatitis ³ povišeni jetreni enzimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutno oštećenje jetre	zatajenje jetre ⁶ žutica ⁶		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>					
	pojačano znojenje	osip noćno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladan znoj povećana sklonost stvaranju modrica	Stevens-Johnsonov sindrom ⁶ angioneurotski edem ⁶ reakcije fotoosjetljivosti	kutani vaskulitis	

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>					
		mišićno-koštana bol stezanje mišića spazam mišića trizmus	trzanje mišića		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>					
		otežan početak mokrenja dizurija nokturija polakizurija abnormalni miris mokraće	retencija mokraće ⁶ poliurija smanjen protok mokraće		
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>					
		ginekološko krvarenje simptomi menopauze	menstrualni poremećaj galaktoreja hiperprolaktinemija poslijeporođajno krvarenje ⁶		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>					
umor	astenija zimica	bol u prsima ⁷ padovi ⁸ neuobičajeno osjećanje osjećaj hladnoće žed malaksalost osjećaj vrućine	smetnje hoda		
<i>Pretrage</i>					
		smanjenje tjelesne težine povećanje tjelesne težine povišen kolesterol u krvi povišena kreatin fosfokinaza u krvi	povišene vrijednosti kalija u krvi		

¹ Slučajevi konvulzija i slučajevi tinitusa također su prijavljeni i nakon prekida liječenja.

² Slučajevi ortostatske hipotenzije i sinkope prijavljeni su osobito na početku liječenja.

³ Vidjeti dio 4.4.

⁴ Slučajevi agresije i bijesa prijavljeni su osobito u ranoj fazi liječenja ili nakon prekida liječenja.

⁵ Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tijekom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

⁶ Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tijekom postmarketinškog praćenja, nisu uočene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

⁷ Ne razlikuje se statistički značajno od placeba.

⁸ Padovi su bili češći u starijih osoba (≥ 65 godina starosti)

⁹ Učestalost procijenjena na temelju svih podataka iz kliničkih ispitivanja.

¹⁰ Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tijekom placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja.

c. Opis odabranih nuspojava

Prekid primjene duloksetina (osobito nagli prekid) često dovodi do pojave simptoma prekida primjene lijeka. Najčešće prijavljene reakcije su omaglica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju ili osjete nalik elektrošoku, osobito u glavi), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), umor, somnolencija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja, mialgija, razdražljivost, proljev, hiperhidroza i vrtoglavica.

U načelu su kod primjene SSRI i SNRI ovi događaji blagi do umjereni i samoograničavajući, no u nekih bolesnika mogu biti teški i/ili produljeni. Stoga se savjetuje postupan prekid liječenja smanjivanjem doze kada liječenje duloksetinom više nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

QT-interval korigiran za srčanu frekvenciju u bolesnika liječenih duloksetinom nije se razlikovao od onog viđenog u bolesnika koje su primale placebo. Nisu bile opažene klinički značajne razlike u izmjeranim vrijednostima QT, PR, QRS ili QTcB između bolesnika liječenih duloksetinom i bolesnika koje su uzimale placebo.

U 12-tjednoj akutnoj fazi triju kliničkih ispitivanja duloksetina u bolesnika s boli kod dijabetičke neuropatije primijećena su mala, ali statistički značajna povećanja glukoze u krvi natašte u bolesnika liječenih duloksetinom. HbA_{1c} bio je stabilan i u bolesnika liječenih duloksetinom i u bolesnika koje su uzimale placebo. U produženoj fazi tih ispitivanja, koje je trajalo do 52 tjedna, HbA_{1c} se povećao i u skupini liječenoj duloksetinom i u skupinama bolesnika na standardnom liječenju, ali je srednja vrijednost bila za 0,3 % veća u skupini liječenoj duloksetinom. Glukoza u krvi natašte i ukupni kolesterol bili su malo povećani u bolesnika liječenih duloksetinom, dok su laboratorijske pretrage pokazale malo sniženje tih parametara u skupini bolesnika na standardnom liječenju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja samim duloksetinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima, s dozama duloksetina od 5400 mg. Dogodilo se nekoliko smrtnih slučajeva, prvenstveno kod miješanog predoziranja, ali i sa samim duloksetinom u dozi od približno 1000 mg. Znakovi i simptomi predoziranja (samim duloksetinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima) uključivali su somnolenciju, komu, serotoniniski sindrom, napadaje, povraćanje i tahikardiju.

Nije poznat specifični antidot za duloksetin, ali u slučaju pojave serotoniniskog sindroma može se razmotriti specifično liječenje (primjerice s ciproheptadinom i/ili kontrolom temperature). Mora se osigurati prohodnost dišnih putova. Preporučuje se praćenje rada srca i vitalnih znakova, uz provođenje odgovarajućih simptomatskih i potpornih mjera. Ispiranje želuca može biti indicirano ako se provede ubrzo nakon uzimanja lijeka ili u simptomatskih bolesnika. Aktivni ugljen može biti od pomoći u ograničavanju apsorpcije. Duloksetin ima velik volumen distribucije te forsirana diureza, hemoperfuzija i izmjena perfuzijom (peritonealna dijaliza) vjerojatno ne bi bile korisne.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antidepresivi. ATK oznaka: N06AX21.

Mehanizam djelovanja

Duloksetin je kombinirani inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA). Slabo inhibira ponovnu pohranu dopamina, bez značajnog afiniteta za histaminske, dopaminske, kolinergičke i adrenergičke receptore.

Farmakodinamički učinci

U istraživanjima na životinjama povišene razine 5-HT i NE u sakralnom dijelu kralježnične moždine dovele su do povećanog tonusa uretre pojačanom stimulacijom stidnog živca na poprečnoprugasti mišićni sfinkter uretre samo tijekom razdoblja pohrane u ciklusu mokrenja. Vjeruje se da sličan mehanizam u žena rezultira snažnijim zatvaranjem uretre tijekom pohrane mokraće, uz fizički stres, što bi moglo objasniti djelotvornost duloksetina u liječenju žena sa SUI-om.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost duloksetina danog 40 mg dvaput dnevno u liječenju SUI utvrđena je u četiri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u kojima je randomizirano 1913 žena (22 do 83 godina) sa SUI. 958 bolesnica randomizirano je u skupinu koja je primala duloksetin, a 955 u skupinu koja je primala placebo. Primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su učestalost epizoda inkontinencije (UEI) iz dnevnika i rezultat prema upitniku za procjenu kvalitete života uz inkontinenciju (engl. *Incontinency Quality of Life Questionnaire*, I-QOL).

Učestalost epizoda inkontinencije: u sva je četiri ispitivanja skupina liječena duloksetinom imala medijan smanjenja UEI-a od 50 % ili više, u usporedbi sa 33 % u skupini koja je uzimala placebo. Razlike su primijećene pri svakom posjetu nakon 4 tjedna (duloksetin 54 % i placebo 22 %), 8 tjedana (52 % i 29 %) i 12 tjedana (52 % i 33 %) liječenja.

U dodatnom ispitivanju ograničenom na bolesnice s teškom SUI svi odgovori na duloksetin postignuti su unutar 2 tjedna.

U placebom kontroliranim ispitivanjima djelotvornost lijeka YENTREVE nije procjenjivana dulje od 3 mjeseca. Klinička korist lijeka YENTREVE u usporedbi s placebom nije pokazana u žena s blagom SUI, koje su u randomiziranim ispitivanjima definirane kao bolesnice s < 14 UEI na tjedan. U tih žena YENTREVE možda neće ostvariti korist značajniju od one koja se postiže nešto konzervativnijim bihevioralnim intervencijama.

Kvaliteta života: rezultati prema upitniku za procjenu kvalitete života uz inkontinenciju (I-QOL) značajno su se poboljšali u skupini bolesnica liječenoj duloksetinom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (poboljšanje od 9,2 naspram 5,9 bodova, $p < 0,001$). Prema ljestvici ukupnog poboljšanja (PGI) značajno veći broj žena liječenih duloksetinom nego onih koje su primale placebo smatralo je da im je liječenje ublažilo njihove simptome (64,6 % naspram 50,1 %, $p < 0,001$).

YENTREVE i prethodno kirurško liječenje inkontinencije: ograničeni podaci upućuju da koristi lijeka YENTREVE nisu umanjene u žena sa stresnom urinarnom inkontinencijom koje su prethodno bile podvrgnute kirurškom liječenju inkontinencije.

YENTREVE i vježbe za jačanje mišića donjeg dijela zdjelice: tijekom 12-tjednog slijepog randomiziranog kontroliranog ispitivanja YENTREVE je doveo do većih smanjenja UEI-a u usporedbi s primjenom placeba ili primjenom samo jačanja mišića donjeg dijela zdjelice. Kombinirana terapija (duloksetin + jačanje mišića donjeg dijela zdjelice) pokazala je veće poboljšanje i u korištenju uložaka i u mjerama kvalitete života specifičnima za to stanje, nego liječenjem samo lijekom YENTREVE ili samo jačanjem mišića donjeg dijela zdjelice.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka YENTREVE u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje stresne urinarne inkontinencije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Duloksetin se primjenjuje u obliku samo jednog enantiomera. Duloksetin se opsežno metabolizira oksidacijskim enzimima (CYP1A2 i polimorfnim CYP2D6) nakon čega se konjugira.

Farmakokinetika duloksetina pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost (općenito 50-60 %), dijelom zbog spola, dobi, pušenja i statusa metabolizatora za CYP2D6.

Apsorpcija: duloksetin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, pri čemu se $C_{\max}$ postiže 6 sati nakon doze. Apsolutna bioraspoloživost duloksetina nakon peroralne primjene kreće se u rasponu od 32 % do 80 % (srednja vrijednost 50 %). Hrana odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije sa 6 na 10 sati te donekle smanjuje opseg apsorpcije (približno 11 %). Navedene promjene nemaju nikakav klinički značaj.

Distribucija: približno 96 % duloksetina veže se za ljudske proteine plazme. Duloksetin se veže i za albumin i za alfa-1-kiseli glikoprotein. Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije ne utječe na vezanje za proteine.

Biotransformacija: duloksetin se opsežno metabolizira, a metaboliti se izlučuju prvenstveno u mokraći. Citokromi P450-2D6 i 1A2 kataliziraju stvaranje dvaju glavnih metabolita, glukuronidnog konjugata 4-hidroksi duloksetina i sulfatnog konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na temelju *in vitro* ispitivanja, cirkulirajući metaboliti duloksetina smatraju se farmakološki neaktivnima. Farmakokinetika duloksetina u bolesnica koje su slabi metabolizatori s obzirom na CYP2D6 nije posebno ispitivana. Ograničeni podaci upućuju na to da su razine duloksetina u plazmi više u tih bolesnica.

Eliminacija: poluvijek eliminacije duloksetina kreće se u rasponu od 8 do 17 sati (srednja vrijednost 12 sati). Klirens duloksetina iz plazme nakon intravenske doze kreće se u rasponu od 22 l/h do 46 l/h (srednja vrijednost 36 l/h). Prividni klirens duloksetina iz plazme nakon peroralne doze kreće se u rasponu od 33 do 261 l/h (srednja vrijednost 101 l/h).

Posebne populacije

Spol: uočene su razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena (prividni klirens iz plazme u žena je približno 50 % niži). Na temelju preklapanja raspona vrijednosti klirensa, razlike u farmakokinetici između spolova ne opravdavaju preporuku za primjenu niže doze u bolesnica.

Dob: uočene su razlike u farmakokinetici između mlađih i starijih bolesnica (≥ 65 godina) (u starijih je osoba AUC oko 25 % veći, a poluvijek oko 25 % dulji), premda veličina ovih promjena nije dovoljna da bi se opravdala prilagodba doze. Općenito se preporučuje oprez kada se liječe starije osobe (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije: bolesnice u završnom stadiju bubrežne bolesti koje su na dijalizi imale su 2 puta više vrijednosti $C_{\max}$ i AUC duloksetina u usporedbi sa zdravim ispitanicama. Podaci o farmakokinetici duloksetina u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni.

Oštećenje jetrene funkcije: umjerena bolest jetre (Child Pugh stadij B) utjecala je na farmakokinetiku duloksetina. U usporedbi sa zdravim ispitanicama, u bolesnica s umjereno teškom bolešću jetre je prividni klirens duloksetina iz plazme bio je 79 % niži, prividan terminalni poluvijek bio je 2,3 puta dulji, a AUC je bio 3,7 puta veći. Farmakokinetika duloksetina i njegovih metabolita nije ispitivana u bolesnica s blagom ni u bolesnica s teškom insuficijencijom jetre.

Dojilje: raspoloživost duloksetina ispitana je u 6 dojilja kojima je prošlo najmanje 12 tjedana od poroda. Duloksetin je pronađen u majčinom mlijeku, a koncentracije u majčinom mlijeku u stanju dinamičke ravnoteže bile su oko jednu četvrtinu od onih u plazmi. Količina duloksetina u majčinom mlijeku je približno 7 μg /dan dok majke uzimaju dozu od 40 mg dva puta dnevno. Laktacija nije utjecala na farmakokinetiku duloksetina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Duloksetin nije bio genotoksičan u standardnom kompletu testova i nije bio kancerogen u štakora. U ispitivanju kancerogenosti u štakora primijećene su multinuklearne stanice u jetri, ali ne i druge histopatološke promjene. Mehanizam u podlozi te pojave kao ni njezin klinički značaj nisu poznati. Ženke miševa koje su primale duloksetin tijekom 2 godine imale su povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma i karcinoma samo pri visokim dozama (144 mg/kg/dan), no to se smatralo sekundarnom posljedicom indukcije mikrosomalnih enzima jetre. Nije poznat značaj tih podataka za ljude. Ženke štakora koje su primale duloksetin prije i tijekom parenja i rane trudnoće imale su smanjenje unosa hrane i tjelesne težine, prekid estrusnog ciklusa, smanjen indeks živookočene mladunčadi, smanjeno preživljenje mladunčadi te zaostajanje u rastu mladunčadi pri razinama sistemske izloženosti koja je odgovarala maksimalnoj kliničkoj izloženosti (AUC). U istraživanju embriotoksičnosti u kunića uočena je viša incidencija kardiovaskularnih i skeletnih malformacija pri razinama sistemske izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (AUC). U drugom ispitivanju u kojem se ispitivala viša doza različite soli duloksetina nisu uočene malformacije. U ispitivanju pre/postnatalne toksičnosti u štakora duloksetin je izazvao štetne bihevioralne učinke u mladunčadi pri razinama sistemske izloženosti manjima od maksimalne kliničke izloženosti (AUC).

Ispitivanja u mladim štakora ukazala su na prolazne učinke na neurološki status, ali i značajno smanjenje tjelesne težine i unosa hrane, indukciju jetrenih enzima te vakuolizaciju jetrenih stanica pri dozi od 45 mg/kg na dan. Opći profil toksičnosti duloksetina u mladim štakora bio je sličan onome u odraslih štakora. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci iznosila je 20 mg/kg na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

hipromeloza
hipromelozaacetatsukcinat
saharoza
šećerne kuglice
talk
titanijev dioksid (E171)
trietilcitrat

Ovojnica kapsule

YENTREVE 20 mg

želatina
natrijev laurilsulfat
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)
crna tinta, jestiva

Jestiva tinta:

željezov oksid, crni - sintetski (E172)
propilenglikol
šelak

YENTREVE 40 mg

želatina
natrijev laurilsulfat
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)
željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)
crna tinta, jestiva

Jestiva tinta:
željezov oksid, crni - sintetski (E172)
propilenglikol
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polivinilklorid (PVC), polietilen (PE), i poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) blister zatvoren aluminijском folijom.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg dostupan je u pakiranjima od 28, 56 i 98 tvrdih želučanootpornih kapsula.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg dostupan je u pakiranjima od 28, 56, 98 i 140 tvrdih želučanootpornih kapsula te u višestrukom pakiranju koje sadrži 196 (2 pakiranja od 98) tvrdih želučanootpornih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. kolovoza 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. lipnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Lilly S.A.
Avda. de la Industria Nº 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Španjolska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJE ZA 40 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE****1. NAZIV LIJEKA**

YENTREVE 40 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 40 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tvrdih želučanootpornih kapsula
56 tvrdih želučanootpornih kapsula
98 tvrdih želučanootpornih kapsula
140 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/280/002 (28 tvrdih želučanootpornih kapsula)
EU/1/04/280/003 (56 tvrdih želučanootpornih kapsula)
EU/1/04/280/004 (98 tvrdih želučanootpornih kapsula)
EU/1/04/280/005 (140 tvrdih želučanootpornih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

YENTREVE 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA TVRDIH
ŽELUČANOOTPORNIH KAPSULA OD 40 MG (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

YENTREVE 40 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 40 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

98 tvrdih želučanootpornih kapsula. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/04/280/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

YENTREVE 40 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA TVRDIH
ŽELUČANOOTPORNH KAPSULA OD 40 MG (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

YENTREVE 40 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 40 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 196 (2 pakiranja od 98) tvrdih želučanootpornih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/280/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

YENTREVE 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP (40 mg tvrde
želučanootporne kapsule)**

1. NAZIV LIJEKA

YENTREVE 40 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJE ZA 20 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE****1. NAZIV LIJEKA**

YENTREVE 20 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 20 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tvrdih želučanootpornih kapsula
28 tvrdih želučanootpornih kapsula
98 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/280/001 (56 tvrdih želučanootpornih kapsula)

EU/1/04/280/007 (28 tvrdih želučanootpornih kapsula)

EU/1/04/280/008 (98 tvrdih želučanootpornih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

YENTREVE 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP (20 mg tvrde želučanootporne kapsule)

1. NAZIV LIJEKA

YENTREVE 20 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

YENTREVE 40 mg tvrde želučanootporne kapsule

YENTREVE 20 mg tvrde želučanootporne kapsule

duloksetin (u obliku duloksetinklorida)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je YENTREVE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati YENTREVE
3. Kako uzimati YENTREVE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati YENTREVE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je YENTREVE i za što se koristi

YENTREVE sadrži djelatnu tvar duloksetin. YENTREVE povećava razine serotonina i noradrenalina u živčanom sustavu.

YENTREVE je lijek koji se uzima kroz usta za liječenje stresne urinarne inkontinencije (SUI) u žena.

Stresna urinarna inkontinencija je stanje kod kojeg dolazi do nevoljnog ispuštanja mokraće tijekom fizičkog naprezanja ili aktivnosti poput smijanja, kašljanja, kihanja, podizanja ili tjelovježbe.

Vjeruje se da YENTREVE djeluje tako da osnažuje mišić koji zadržava mokraću pri smijanju, kihanju ili izvođenju fizičkih aktivnosti.

Djelotvornost lijeka YENTREVE dodatno se pospješuje u kombinaciji s programom vježbi za jačanje mišića donjeg dijela zdjelice.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati YENTREVE

NEMOJTE uzimati YENTREVE

- ako ste alergični na duloksetin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate bolest jetre
- ako imate tešku bolest bubrega
- ako uzimate ili ste unutar zadnjih 14 dana uzimali drugi lijek koji je poznat kao inhibitor monoaminooksidaze (MAOI) (pogledajte „Drugi lijekovi i YENTREVE“)
- ako uzimate fluvoksamin koji se obično koristi za liječenje depresije, ciprofloksacin ili enoksacin koji se koriste za liječenje nekih infekcija.

Obratite se svom liječniku ako imate povišeni krvni tlak ili srčanu bolest. Liječnik će Vam reći smijete li uzimati YENTREVE.

Upozorenja i mjere opreza

U nastavku su navedeni razlozi zbog kojih YENTREVE možda nije prikladan lijek za Vas. Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Yentreve:

- ako uzimate lijekove za liječenje depresije (pogledajte „Drugi lijekovi i YENTREVE“)
- ako uzimate gospinu travu, biljni pripravak za liječenje depresije (*Hypericum perforatum*)
- ako imate bolest bubrega
- ako ste imali napadaje
- ako ste imali maniju
- ako patite od bipolarnog poremećaja
- ako imate probleme s očima poput određenih vrsta glaukoma (povišen očni tlak)
- ako u povijesti bolesti imate poremećaje krvarenja (sklonost pojavi modrica), osobito ako ste trudni (pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“)
- ako imate rizik od pojave niskih razina natrija (na primjer, ako uzimate diuretike, osobito ako ste starija osoba)
- ako se trenutačno liječite nekim drugim lijekom koji može uzrokovati oštećenje jetre
- ako uzimate druge lijekove koji sadrže duloksetin (pogledajte „Drugi lijekovi i YENTREVE“).

YENTREVE može uzrokovati osjećaj nemira ili nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Obavijestite svog liječnika ako se to dogodi Vama.

Javite se svom liječniku i u sljedećem slučaju:

Ako primijetite znakove i simptome kao što su nemir, halucinacije, gubitak koordinacije, brzi otkucaji srca, povećanje tjelesne temperature, brze promjene krvnog tlaka, prekomjerni refleksi, proljev, koma, mučnina ili povraćanje, jer biste mogli imati serotoninški sindrom.

U svom najtežem obliku serotoninški sindrom može nalikovati neuroleptičkom malignom sindromu. Znakovi i simptomi neuroleptičkog malignog sindroma mogu uključivati kombinaciju vrućice, brzih otkucaja srca, znojenja, teške ukočenosti mišića, smetenosti i povišenih vrijednosti mišićnih enzima (što se utvrđuje krvnom pretragom).

Lijekovi poput lijeka Yentreve (takozvani SSRI-ovi/SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4). U nekim su se slučajevima ti simptomi nastavili nakon prestanka liječenja.

Samoubilačke misli i pogoršanje depresije ili poremećaja tjeskobe

Iako YENTREVE nije namijenjen za liječenje depresije, njegov djelatni sastojak (duloksetin) primjenjuje se kao antidepresivni lijek. Ako ste depresivni i/ili imate anksiozni poremećaj, ponekad možete imati misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. To može biti pojačano kada prvi puta započinjete liječenje antidepresivima jer je svim tim lijekovima potrebno neko vrijeme da počnu djelovati, obično oko dva tjedna, a ponekad i dulje.

Veća je vjerojatnost da će Vam se pojaviti takve misli:

- ako ste prethodno razmišljali o samoubojstvu ili samoozljeđivanju
- ako ste mlađa odrasla osoba. Informacije iz kliničkih ispitivanja pokazale su povećan rizik od samoubilačkog ponašanja u odraslih koji su mlađi od 25 godina, a zbog psihijatrijskih stanja su liječeni antidepresivom.

Ako u bilo kojem trenutku pomislite na samoozljeđivanje ili samoubojstvo, odmah se javite svom liječniku ili idite u bolnicu.

Može Vam koristiti ako kažete članu obitelji ili bliskom prijatelju da ste depresivni ili imate anksiozni poremećaj i zamolite ih da pročitaju ovu uputu. Mogli biste ih zamoliti da Vam kažu ako smatraju da se Vaša depresija ili tjeskoba pogoršavaju ili ako su zabrinuti zbog promjena u Vašem ponašanju.

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

YENTREVE se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Također, morate znati da bolesnici mlađi od 18 godina koji se liječe ovom skupinom lijekova imaju povećan rizik od nuspojava poput pokušaja samoubojstva, misli o samoubojstvu i neprijateljskog ponašanja

(prvenstveno agresivnost, protivljenje i bijes). Nadalje, dugoročni sigurnosni učinci lijeka YENTREVE na rast, sazrijevanje te intelektualni razvoj i razvoj ponašanja nisu još dokazani u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i YENTREVE

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Duloksetin, glavni sastojak lijeka YENTREVE, nalazi se i u nekim drugim lijekovima koji se koriste za liječenje drugih stanja:

- bol kod dijabetičke neuropatije, depresije, tjeskobe i inkontinencije mokraćne

Morate izbjegavati istodobno uzimanje više od jednog takvog lijeka. Provjerite sa svojim liječnikom uzimate li već neke druge lijekove koji sadrže duloksetin.

Vaš liječnik mora donijeti odluku o tome smijete li uzimati YENTREVE s drugim lijekovima.

Nemojte početi ili prestati uzimati bilo koji lijek, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta i biljne pripravke, prije nego što to provjerite sa svojim liječnikom.

Morate također reći liječniku ako uzimate i neki od sljedećih lijekova:

Inhibitore monoamino-oksidade (MAOI): ne smijete uzimati YENTREVE ako uzimate ili ste nedavno (unutar zadnjih 14 dana) uzimali antidepresivni lijek koji se zove inhibitor monoamino-oksidade (MAOI). Primjeri inhibitora MAO uključuju moklobemid (antidepresiv) i linezolid (antibiotik). Uzimanje MAOI zajedno s mnogim lijekovima na recept, uključujući YENTREVE, može uzrokovati ozbiljne, čak i po život opasne nuspojave. Nakon što ste prekinuli uzimati MAOI, morate pričekati najmanje 14 dana prije nego možete uzeti YENTREVE. Također, nakon što ste prekinuli uzimati YENTREVE, morate pričekati najmanje 5 dana prije nego uzmete MAOI.

Lijekovi koji uzrokuju pospanost: to uključuje lijekove koje Vam je propisao liječnik, uključujući benzodiazepine, jake lijekove protiv bolova, antipsihotike, fenobarbital i sedativne antihistaminike.

Lijekovi koji povećavaju razinu serotonina: triptani, tramadol, triptofan, SSRI (poput paroksetina i fluoksetina), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (poput venlafaksina) triciklički antidepresivi (poput klomipramina, amitriptilina), petidin, gospina trava i inhibitori MAO (poput moklobemida i linezolida). Ti lijekovi povećavaju rizik od nuspojava. Ako primijetite bilo koji neuobičajen simptom dok uzimate neki od tih lijekova zajedno s lijekom YENTREVE, morate se javiti svom liječniku.

Oralni antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi: lijekovi koji razrjeđuju krv ili sprječavaju zgrušavanje krvi. Ti lijekovi mogu povećati rizik od krvarenja.

YENTREVE s hranom, pićem i alkoholom

YENTREVE se može uzimati s hranom ili bez nje. Budite posebno oprezni ako pijete alkohol dok uzimate YENTREVE.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili pokušavate zatrudnjeti dok uzimate YENTREVE. Smijete uzimati YENTREVE tek nakon što razgovarate s liječnikom o mogućim koristima i mogućim rizicima za nerođeno dijete.
- Budite sigurni da primalja i/ili liječnik znaju da uzimate YENTREVE. Kada se uzimaju tijekom trudnoće slični lijekovi (SSRI) mogu povećati rizik od nastanka ozbiljnog stanja za dijete, zvanog trajna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN), zbog koje dijete ubrzano diše i koža mu izgleda modra. Ti simptomi obično počinju tijekom prva 24 sata nakon rođenja djeteta. Ako se to dogodi Vašem djetetu, odmah se javite primalji i/ili liječniku.

- Ako uzimate YENTREVE pred kraj trudnoće, Vaše dijete može imati neke simptome kada se rodi. Oni obično počinju pri porodu ili unutar nekoliko dana od rođenja djeteta. Ovi simptomi mogu uključivati mlohawe mišiće, drhtanje, nervozne pokrete, nepravilno hranjenje, teškoće pri disanju i napadaje. Ako Vaše dijete ima bilo koji od ovih simptoma kada se rodi, ili ste zabrinuti zbog djetetova zdravlja, obratite se liječniku ili primalji koji Vas mogu savjetovati.
- Ako uzimate YENTREVE pred kraj trudnoće, postoji povećan rizik od prekomjernog vaginalnog krvarenja ubrzo nakon poroda, osobito ako u povijesti bolesti imate poremećaje krvarenja. Vaš liječnik ili primalja trebaju znati da uzimate duloksetin, kako bi Vas mogli savjetovati.
- Dostupni podaci o primjeni lijeka YENTREVE tijekom prva tri mjeseca trudnoće ne ukazuju na povećan ukupan rizik od prirođenih mana općenito u djece. Ako se YENTREVE uzima u drugoj polovici trudnoće, može postojati povećan rizik od prijevremenog rođenja djeteta (6 dodatnih prijevremenih poroda na svakih 100 žena koje uzimaju lijek YENTREVE u drugoj polovici trudnoće), prvenstveno između 35. i 36. tjedna trudnoće.
- Obavijestite svog liječnika ako dojite. Ne preporučuje se uzimanje lijeka YENTREVE za vrijeme dojenja. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

YENTREVE može izazvati pospanost ili omaglicu. Nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima dok ne znate kako će YENTREVE utjecati na Vas.

YENTREVE sadrži saharozu

YENTREVE sadrži **saharozu**. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s njime prije uzimanja ovog lijeka.

YENTREVE sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati YENTREVE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

YENTREVE se uzima kroz usta. Kapsulu morate progutati cijelu s vodom.

Preporučena doza lijeka YENTREVE je 40 mg dvaput na dan (ujutro i kasno poslijepodne/navečer). Liječnik će možda odlučiti započeti liječenje dozom od 20 mg dvaput na dan tijekom dva tjedna prije povišenja doze na 40 mg dvaput na dan.

Možda ćete se lakše sjetiti uzeti YENTREVE ako ga svakog dana budete uzimali u isto vrijeme.

Nemojte prekinuti uzimati YENTREVE niti mijenjati dozu lijeka bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Važno je pravilno liječiti Vaše stanje kako biste se osjećali bolje. Ako se ne liječi, bolest se možda neće povući, a može postati još ozbiljnija i teža za liječenje.

Ako uzmete više lijeka YENTREVE nego što ste trebali

Ako ste uzeli veću količinu lijeka YENTREVE nego Vam je liječnik propisao, odmah nazovite svog liječnika ili ljekarnika. Simptomi predoziranja uključuju pospanost, komu, serotoninški sindrom (rijetka reakcija koja može uzrokovati osjećaj velike sreće, omamljenost, nespretnost, nemir, osjećaj poput opijenosti, vrućicu, znojenje ili ukočene mišiće), napadaje, povraćanje i ubrzan rad srca.

Ako ste zaboravili uzeti YENTREVE

Ako propustite dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i uzmite samo jednu dozu kao inače. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nemojte u jednome danu uzeti više od propisane dnevne doze lijeka YENTREVE.

Ako prestanete uzimati YENTREVE

NEMOJTE prekinuti uzimati kapsule bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom, čak i ako se osjećate bolje. Ako liječnik smatra da više ne trebate YENTREVE, uputit će Vas da dozu postupno smanjujete tijekom 2 tjedna.

Neki bolesnici koji su naglo prekinuli uzimati YENTREVE nakon više od 1 tjedna terapije imali su simptome kao što su:

- omaglica, osjećaj trnaca poput bockanja i iglica ili osjeti nalik strujnom udaru (osobito u glavi), poremećaji spavanja (živopisni snovi, noćne more, nemogućnost spavanja), umor, pospanost, osjećaj nemira ili uznemirenosti, osjećaj tjeskobe, mučnina ili povraćanje, nevoljno drhtanje (tremor) glavobolja, bol u mišićima, razdražljivost, proljev, prekomjerno znojenje ili vrtoglavica.

Ti simptomi obično nisu ozbiljni i nestaju unutar nekoliko dana, no imate li simptome koji Vas zabrinjavaju, obratite se liječniku za savjet.

U slučaju bilo pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Te su nuspojave obično blage do umjerene i često nestaju nakon kratkog vremena.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina, suha usta, zatvor
- umor

Česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba):

- gubitak apetita
- tegobe sa spavanjem, osjećaj uznemirenosti, smanjena seksualna želja, tjeskoba, teškoće sa spavanjem
- glavobolja, omaglica, osjećaj tromosti, osjećaj pospanosti, nevoljno drhtanje, utrnulost, uključujući obamrlost, bockanje ili trnci na koži
- zamućen vid
- osjećaj omaglice ili "vrtnje" (vrtoglavica)
- povišen krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine
- proljev, bol u želucu, povraćanje, žgaravica ili probavne tegobe
- pojačano znojenje
- slabost, drhtanje

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba):

- upala grla koja uzrokuje promuklost
- alergijske reakcije
- smanjena aktivnost štitnjače koja može uzrokovati umor ili dobivanje na tjelesnoj težini
- dehidracija
- škripanje ili stiskanje zubima, osjećaj dezorijentiranosti, nedostatak motivacije, teškoće ili nemogućnost postizanja orgazma, neobični snovi
- osjećaj nervoze, teškoće s koncentracijom, promjene osjeta okusa, loša kvaliteta sna
- velike zjenice (tamno središte oka), poteškoće s vidom, suhe oči
- zvonjava u ušima (doživljaj zvuka u ušima kada nema vanjskog zvuka), bol u uhu

- osjećaj lupanja srca u prsima, ubrzani i/ili nepravilni otkucaji srca
- nesvjestica
- pojačano zijevanje
- povraćanje krvi ili crna katranasta stolica (feces), gastroenteritis, upala usta, podrigivanje, otežano gutanje, vjetrovi, neugodan zadah iz usta
- upala jetre koja može uzrokovati bol u trbuhu i žutilo kože ili bjeloočnica
- osip (koji svrbi), noćno znojenje, koprivnjača, hladan znoj, povećana sklonost stvaranju modrica
- bol u mišićima, stezanje mišića, grčevi mišića, stezanje mišića čeljusti
- otežan početak mokrenja, bolno mokrenje, potreba za mokrenjem tijekom noći, često mokrenje, neuobičajen miris mokraće
- nenormalno vaginalno krvarenje, simptomi menopauze
- bol u prsima, osjećaj hladnoće, žeđ, osjećaj vrućine
- gubljenje tjelesne težine, dobivanje tjelesne težine
- YENTREVE može uzrokovati učinke kojih možda i niste svjesni, poput povišenja jetrenih enzima ili povišenih razina kalija, kreatin fosfokinaze, šećera ili kolesterola u krvi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 1000 osoba)

- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje teškoće pri disanju ili omaglicu s otečenim jezikom ili usnicama
- niske razine natrija u krvi (uglavnom u starijih ljudi; simptomi mogu uključivati osjećaj omaglice, slabost, smetenost, pospanost ili izrazit umor, mučninu ili povraćanje; ozbiljniji simptomi su nesvjestica, napadaji ili padovi), sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
- samoubilačko ponašanje, samoubilačke misli, manija (prekomjerna aktivnost, brze misli i smanjena potreba za spavanjem), halucinacije, agresivnost i bijes
- "serotoninski sindrom" (rijetka reakcija koja može uzrokovati osjećaj velike sreće, omamljenost, nespretnost, nemir, osjećaj opijenosti, vrućicu, znojenje ili ukočene mišiće), napadaji, iznenadno nevoljno treperenje ili trzaji mišića, osjećaj nemira ili nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja, teškoće pri kontroliranju pokreta npr. nedostatak koordinacije ili nevoljni pokreti mišića, sindrom nemirnih nogu
- povišen očni tlak (glaukom)
- omaglica, ošamućenost ili nesvjestica pri ustajanju, hladni prsti na rukama i/ili nogama
- stezanje u grlu, krvarenja iz nosa
- kašalj, piskanje pri disanju i nedostatak zraka mogu biti popraćeni visokom temperaturom
- svjetlocrvena krv u stolici, upala debelog crijeva (što dovodi do proljeva)
- zatajenje jetre, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljna bolest sa stvaranjem mjehurića na koži, ustima, očima i genitalijama), ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica ili grla (angioedem), osjetljivost na sunčevu svjetlost
- trzanje mišića
- otežano ili nemogućnost mokrenja, pojačana potreba za mokrenjem, smanjen protok mokraće
- nenormalne mjesečnice, uključujući obilne, bolne, neredovite ili produljene mjesečnice, neuobičajeno blage mjesečnice ili izostanak mjesečnice, neuobičajeno stvaranje majčinog mlijeka
- prekomjerno vaginalno krvarenje ubrzo nakon poroda (poslijeporođajno krvarenje)
- padovi (najčešće u starijih ljudi), poremećen hod.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 000 osoba)

- upala krvnih žila u koži (kutani vaskulitis)

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- znakovi i simptomi stanja koje se naziva „stresna kardiomiopatija“, a koje može uključivati bol u prsnoj koži, nedostatak zraka, omaglicu, nesvjesticu i nepravilne otkucaje srca

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati YENTREVE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što YENTREVE sadrži

Djelatna tvar je duloksetin.

Jedna kapsula sadrži 20 ili 40 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule: hipromeloza, hipromelozaacetatsukcinat, saharoza, šećerne kuglice, talk, titanijev dioksid (E171), trietilcitrat (*pogledajte kraj dijela 2. za dodatne informacije o saharozi*).

Ovojnica kapsule: želatina, natrijev laurilsulfat, titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132), crveni željezov oksid i žuti željezov oksid, jestiva crna tinta.

Jestiva tinta: sintetski crni željezov oksid (E172), propilenglikol, šelak.

Kako YENTREVE izgleda i sadržaj pakiranja

YENTREVE je tvrda želučanootporna kapsula. Jedna YENTREVE kapsula sadrži granule duloksetinklorida s ovojnicom koja ih štiti od želučane kiseline.

YENTREVE je dostupan u 2 jačine: 20 mg i 40 mg.

Kapsule od 40 mg su narančaste i plave boje s otisnutom oznakom „40 mg“ i oznakom „9545“.

Kapsule od 20 mg su plave boje s otisnutom oznakom „20 mg“ i oznakom „9544“.

YENTREVE 40 mg dostupan je u pakiranjima od 28, 56, 98, 140 i 196 (2 x 98) kapsula.

YENTREVE 20 mg dostupan je u pakiranjima od 28, 56 i 98 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska

Proizvođač: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ 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: + 34-91-663 50 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za duloksetin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o **neuroleptičkom malignom sindromu (NMS) i stresnoj kardiomiopatiji (Takotsubo kardiomiopatiji)** iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između duloksetina i NMS-a te stresne kardiomiopatije (Takotsubo kardiomiopatije) barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno u skladu s time izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže duloksetin.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za duloksetin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) duloksetin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.