

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

YENTREVE 20 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

YENTREVE 40 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### YENTREVE 20 mg

Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

*Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas*

Kiekvienoje kapsulėje gali būti iki 37 mg sacharozės

### YENTREVE 40 mg

Kiekvienoje kapsulėje yra 40 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

*Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas*

Kiekvienoje kapsulėje gali būti iki 74 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri kietoji kapsulė.

### YENTREVE 20 mg

Kapsulės korpusas yra mėlynas, nepermatomas, su įspaudu „20 mg“, kapsulių dangtelis – mėlynas, nepermatomas su įspaudu „9544“.

### YENTREVE 40 mg

Kapsulės korpusas yra oranžinis, nepermatomas, su įspaudu „40 mg“, kapsulės dangtelis – mėlynas, nepermatomas su įspaudu „9545“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

YENTREVE skirtas moterų vidutinio sunkumo arba sunkaus šlapimo nelaikymo nuo įtampos gydymui.

YENTREVE taikomas suaugusiems.

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama YENTREVE dozė yra 40 mg du kartus per parą, neatsižvelgiant į valgį. Po 2-4 gydymo savaičių pacientės turi būti tiriamos pakartotinai, norint įvertinti gydymo naudą ir jo toleravimą. Kai kurioms pacientėms gali būti naudinga pradėti gydymą dvi savaites vartojant 20 mg du kartus per parą prieš didinant dozę iki rekomenduojamos 40 mg per parą dozės. Dozės didinimas gali sumažinti, tačiau visai nepašalina pykinimo ir svaigimo rizikos.

Tačiau yra nedaug duomenų, įrodančių, kad YENTREVE yra efektyvus vartojant 20 mg du kartus per parą.

YENTREVE veiksmingumas nebuvo įvertintas ilgesnių nei 3 mėn. placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Gydomo nauda turi būti reguliariai iš naujo įvertinama.

YENTREVE derinimas su dubens dugno raumenų treniravimu (DDRT) gali būti veiksmingesnis negu tik vienas arba kitas gydymo būdas. Rekomenduojama apsvarstyti galimybę kartu taikyti DDRT.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

YENTREVE negalima vartoti moterims, sergančioms kepenų ligomis, sukeliančiomis kepenų pažeidimą (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientėms, kurioms yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-80 ml/min.), dozę keisti nebūtina. Pacientės, kurioms yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), YENTREVE gydyti negalima.

#### *Vaikų populiacija*

Duloksetino saugumas ir veiksmingumas gydant diabetinės periferinės neuropatijos sukeltą skausmą arba generalizuoto nerimo sutrikimą neištirti. Duomenų nėra.

#### *Specialių populiacijų pacientės*

#### *Senyvos pacientės*

Gydant senyvas pacientes reikia paisyti atsargumo priemonių.

#### *Gydymo nutraukimas*

Kad sumažėtų nutraukimo reakcijų pasireiškimo rizika (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), dozę reikia palaipsniui sumažinti ne greičiau kaip per 1-2 savaites. Jeigu sumažinus dozę ar staigiai nutraukus medikamento vartojimą atsiranda netoleruojamų simptomų, svarstytinas gydymo anksčiau vartota doze atnaujinimas. Vėliau gydytojas dozę vėl gali mažinti, tačiau tą reikia daryti palaipsniškiau.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kepenų liga, sukelianti kepenų pažeidimą (žr. 5.2 skyrių).

YENTREVE negalima vartoti kartu su neselektyviaisiais, negrįžtamo veikimo monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) (žr. 4.5 skyrių).

YENTREVE negalima vartoti kartu su CYP1A2 inhibitoriais, tokiais kaip fluvoksaminas, ciprofloksacinas arba enoksacinas, kadangi vartojant juos kartu padidėja duloksetino koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių.)

Pacientų, sergančių nesukontroliuota hipertenzija, pradėti gydyti YENTREVE negalima, kadangi gali kilti hipertenzinės krizės rizika (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### *Manija ir traukuliai*

YENTREVE reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems praeityje buvo diagnozuota manija arba bipolinis sutrikimas ir (arba) pasireiškė traukuliai.

##### *Vartojimas kartu su antidepresantais*

YENTREVE vartoti kartu su antidepresantais (ypač su SSRI, SNRI ir grįžtamo veikimo MAOI) nerekomenduojama (žr. žemiau “Depresija, savižudiškos mintys ir elgesys” ir 4.5 skyrių).

##### *Serotonino sindromas / piktybinis neurolepsinis sindromas*

Vartojant duloksetiną, kaip ir kitokius serotoninerginius vaistinius preparatus, gali pasireikšti pavojų gyvybei galinčios lemti būklės – serotonino sindromas ar piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS), ypač vartojant kartu su kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais (įskaitant SSRI, SNRI, triciklius antidepresantus arba triptanus), vaistiniais preparatais, kurie trikdo serotonino metabolizmą, pavyzdžiui: MAOI, arba kartu su antipsichoziniais vaistiniais preparatais ar kitokiais dopamino antagonistais, kurie gali veikti serotoninergių neurotransmiterių sistemą (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Serotonino sindromas gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiais (pvz.: susijaudinimu, haliucinacijomis, koma), autonominės nervų sistemos nestabilumu (pvz.: tachikardija, kintamu kraujospūdžiu, hipertermija), nervų ir raumenų sutrikimais (pvz.: hiperrefleksija, koordinacijos nebuvimu) ir (arba) virškinimo sutrikimų simptomais (pvz.: pykinimu, vėmimu, viduriavimu). Sunkiausios formos serotonino sindromas gali būti panašus į PNS ir apimti hipertermiją, raumenų rigidiškumą, padidėjusį kreatininezės aktyvumą serume, autonominės nervų sistemos nestabilumą su galima greita gyvybinių požymių kaita ir psichinės būklės pokyčiais.

Jeigu atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, yra būtina duloksetino vartoti kartu su kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais ar neuroleptikais, kurie gali veikti serotoninergių ir (arba) dopaminerginių neurotransmiterių sistemą, paciento būklę rekomenduojama atidžiai stebėti, ypač gydymo pradžioje ir didinant vaistinio preparato dozę.

##### *Paprastosios jonažolės*

YENTREVE vartojant kartu su augaliniais preparatais, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), gali dažniau pasireikšti nepageidaujamos reakcijos.

##### *Midriazė*

Buvo nustatyta, kad midriazė gali būti susijusi su duloksetino vartojimu, todėl reikia būti atsargiems skiriant duloksetino pacientams, kuriems yra padidėjęs akispūdis arba yra ūminės uždaro kampo glaukomos atsiradimo pavojus.

##### *Kraujo spaudimas ir širdies susitraukimų dažnis*

Kai kuriems pacientams duloksetino vartojimas buvo susijęs su kraujo spaudimo padidėjimu ir klinikai reikšminga hipertenzija. Toks pokytis galimas dėl noradrenerginio medikamento poveikio. Gydant duloksetinu, buvo hipertenzinės krizės atvejų, ypač pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti buvo hipertenzija. Vadinasi, pacientams, sergantiems hipertenzija ir (arba) kita širdies liga, rekomenduojama stebėti kraujo spaudimą, ypač pirmą gydymo mėnesį. Pacientus, kurių būklė dėl širdies susitraukimų dažnio ar kraujo spaudimo padidėjimo gali tapti pavojinga, duloksetinu reikia gydyti atsargiai. Atsarga būtina ir duloksetino vartojant kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais trikdėti jo metabolizmą (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems gydymo duloksetinu metu pasireiškia ilgalaikis kraujospūdžio padidėjimas, svarstytinas dozės mažinimas arba palaipsniui gydymo šiuo preparatu nutraukimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientų, kurių hipertenzija nesukontroliuota, pradėti gydyti duloksetinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir kuriems taikoma hemodializė (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), padidėja duloksetino koncentracija plazmoje. Informacijos apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pateikta 4.3 skyriuje. Informacija apie

pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pateikta 4.2 skyriuje.

#### *Kraujavimas*

Yra buvę atvejų, kai vartojantiems selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) arba serotonino – noradrenalinio reabsorbcijos inhibitorių (SNRI), įskaitant duloksetiną, pasireiškė kraujavimas– ekchimozės, purpura bei virškinimo trakto kraujavimas. Duloksetinas gali didinti kraujavimo po gimdymo riziką (žr. 4.6 skyrių). Rekomenduojama atsargiai skirti preparato pacientams, kurie vartoja antikoagulantų ir (arba) medikamentų, veikiančių trombocitų funkciją (pvz., NVNU arba acetilsalicilo rūgšties), ir tiems pacientams, kuriems yra nustatytas polinkis kraujuoti.

#### *Gydymo nutraukimas*

Gydymą nutraukus, ypač staiga, dažnai atsiranda nutraukimo simptomų (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu staigiai nutraukus YENTREVE vartojimą nepageidaujamų reiškinių atsirado 44 % pacientų, staigiai nutraukus placebo vartojimą – 24 %.

SSRI arba SNRI sukeltų nutraukimo simptomų rizika gali priklausyti nuo kelių veiksnių, įskaitant gydymo trukmę, vartotą dozę ir jos mažinimo greitį. Dažniausiai pasireiškusios reakcijos išvardytos 4.8 skyriuje. Pasireiškę simptomai paprastai būna lengvi arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kuriems pacientams jie gali būti sunkūs. Dažniausiai tokių simptomų atsiranda pirmas kelias dienas po gydymo nutraukimo, tačiau labai retais atvejais jų atsiradavo ir pacientams, kurie praleisdavo dozę. Paprastai tokie simptomai būna trumpalaikiai ir dažniausiai per 2 savaites išnyksta, tačiau kai kuriems pacientams jie gali išsilaikyti ilgai (2-3 mėn. arba ilgiau). Dėl to duloksetino vartojimą patariama nutraukti ne greičiau kaip per 2 savaites palaipsniui mažinant dozę ir atsižvelgiant į paciento būklę (žr. 4.2 skyrių).

#### *Hiponatremija*

Buvo pranešta apie hiponatremiją vartojant YENTREVE, įskaitant mažesnės kaip 110 mmol/l natrio koncentracijos serume atvejus. Hiponatremija gali atsirasti dėl antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromo (ADHSSS). Dauguma praneštų hiponatremijos atvejų pasireiškė senyviems pacientams, ypač kai jiems neseniai buvo pasireiškęs skysčių pusiausvyros organizme sutrikimas arba buvo būklių, skatinančių skysčių pusiausvyros pokyčius. Reikia laikytis atsargumo priemonių gydant pacientus, kuriems yra padidėjusi hiponatremijos rizika, pavyzdžiui, senyvus, sergančius kepenų ciroze, patyrusius dehidrataciją arba gydomus diuretikais.

#### *Depresija, savižudiškos mintys ir elgesys*

Nors YENTREVE nėra patvirtintas depresijos gydymui, jo veiklioji medžiaga (duloksetinas) taip pat egzistuoja kaip vaistinis preparatas nuo depresijos. Depresija susijusi su minčių apie savižudybę, savęs žalojimo ir savižudybės (su savižudybe susijusių reiškinių) rizikos padidėjimu. Ši rizika yra tol, kol pasireiškia žymus pagerėjimas. Pagerėjimo gali nebūti keletą pirmų gydymo savaičių ar ilgiau, taigi pacientus reikia atidžiai prižiūrėti, kol šis pagerėjimas pasireikš. Remiantis bendrąja klinicine patirtimi, ankstyvuojų sveikimo laikotarpiu savižudybės rizika gali padidėti. Žinoma, kad pacientams, kuriems anksčiau buvo su savižudybe susijusių reiškinių arba kurie prieš pradedant gydymą daug galvoja apie savižudybę, su savižudybe susijusių minčių ar savižudiško elgesio rizika yra didesnė, taigi juos gydymo metu reikia atidžiai stebėti. Klinikinių placebo kontroliuojamųjų psichikos sutrikimų gydymo antidepresantais tyrimų metaanalizė rodo, kad jaunesniems nei 25 metų ligoniams, vartojantiems antidepresantų, palyginti su placebo, savižudiško elgesio rizika yra didesnė.

Gydantis duloksetinu arba netrukus po gydymo nutraukimo nustatyta savižudiškų minčių ir savižudiško elgesio atvejų (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai turi paraginti pacientus visada pranešti apie bet kokias kankinančias mintis ar jausmus, ar depresijos simptomus. Jei vartojant YENTREVE pacientui atsiranda sujaudinimas ar depresijos simptomų, turi būti kreipiamasi specialios medicininės pagalbos, nes depresija yra rimta medicininė būklė. Jei nusprendžiama pradėti farmakologinį gydymą antidepresantais, rekomenduojama palaipsniui nutraukti gydymą YENTREVE (žr. 4.2 skyrių).

#### *Vartojimas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams*

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų YENTREVE vartoti draudžiama. Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vartojusiems antidepresantų vaikams ir paaugliams dažniau atsirasdavo elgesys siejamas su savižudišku elgesiu (bandymai nusižudyti, savižudiškos mintys) bei priešiškus (daugiausiai agresija, opozicinis neklusnumas, pyktis), nei vartojusiems placebo. Jei remiantis klinikiniu poreikiu, vis tiek nusprendžiama taikyti gydymą šiuo vaistiniu preparatu, pacientę reikia atidžiai nuolat stebėti dėl polinkio į savižudybę apraiškų. Be to, nepakanka ilgalaikių saugumo duomenų apie preparato poveikį vaikų ir paauglių augimui, brendimui, pažinimo ir elgsenos vystymuisi.

#### *Vaistiniai preparatai, kuriuose yra duloksetino*

Skirtingais prekiniais pavadinimais duloksetinas skiriamas kelioms indikacijoms (skausmo dėl periferinės diabetinės neuropatijos gydymui, didžiosios depresijos sutrikimų, generalizuoto nerimo sutrikimo gydymui ir šlapimo nelaikymo dėl įtampos gydymui). Negalima vartoti daugiau kaip vieno šių preparatų vienu metu.

#### *Hepatitis bei kepenų fermentų kiekio padidėjimas*

Buvo pranešimų apie duloksetino vartojimo metu atsiradusį kepenų pažeidimą, įskaitant ryškų kepenų fermentų kiekio padidėjimą (> 10 kartų daugiau normos), hepatitą, geltą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma šių reiškinių atsirado pirmaisiais gydymo mėnesiais. Dominavo hepatoceliulinis kepenų pažeidimas. Reikia laikytis atsargumo priemonių skiriant duloksetiną kartu su kitais siejamais su kepenų pažeidimu vaistiniais preparatais.

#### *Akatizija, psichomotorinis neramumas*

Duloksetino vartojimas siejamas su akatizijos, pasireiškiančios subjektyviai suvokiamu nemaloniu arba varginančiu neramumu ir poreikiu judėti, kuris dažnai būna susijęs su negalėjimu ramiai sėdėti arba stovėti. Dažniausiai ji tikėtina pirmas gydymo savaites. Jeigu šių simptomų atsiranda, dozės didinimas gali būti kenksmingas paciento sveikatai.

#### *Lytinės funkcijos sutrikimas*

Selektyvieji serotonininio reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) / serotonininio-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) gali sukelti lytinės funkcijos sutrikimo simptomus (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie ilgalaikį lytinės funkcijos sutrikimą, kurio simptomai išliko nepaisant to, kad gydymas SSRI / SNRI buvo nutrauktas.

#### *Sacharozė*

YENTREVE skrandyje neįsisavintose kietosiose kapsulėse yra sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

*Monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI).* Kadangi yra serotonininio sindromo pasireiškimo rizika, duloksetino negalima vartoti kartu su neselektyviaisiais nepraėjusio poveikio monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) ir mažiausiai 14 dienų po jų vartojimo nutraukimo. Remiantis duloksetino pusinės eliminacijos laiku, turi praeiti mažiausiai 5 dienos nuo gydymo YENTREVE nutraukimo iki gydymo MAOI pradžios (žr. 4.3 skyrių).

YENTREVE vartoti kartu su selektyviaisiais grįžamojo veikimo MAOI, pavyzdžiui, moklobemidu, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antibiotikas linezolidas yra neselektyvusis grįžamojo veikimo MAOI ir jo YENTREVE gydomiems pacientams vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).

*CYP1A2 inhibitoriai.* Duloksetino metabolizmą veikia CYP1A2, todėl tikėtina, kad vartojant duloksetiną kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais, padidės duloksetino koncentracijos. Stiprus CYP1A2 inhibitorius fluvoksaminas (100 mg vieną kartą per parą) sumažino menamą duloksetino klireną iš plazmos maždaug 77 % ir 6 kartus padidino  $AUC_{0-t}$ . Todėl YENTREVE negalima vartoti kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais, pavyzdžiui, fluvoksaminu (žr. 4.3 skyrių).

*CNS veikiantys vaistiniai preparatai.* YENTREVE vartoti kartu su kitais centrinę nervų sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais ar medžiagomis, įskaitant alkoholį ir sedaciją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz.: benzodiazepinus, morfinomimetikus, antipsichozinius vaistinius preparatus, fenobarbitalį, sedaciją sukeliančius antihistamininius preparatus), rekomenduojama atsargiai.

*Serotoninerginis sindromas.* Buvo pranešta apie retus serotonino sindromo atvejus pacientams, kurie vartojo SSRI kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais. Nerekomenduojama vartoti YENTREVE kartu su serotoninerginiais antidepresantais (tokiais kaip SSRI, SNRI, tricikliais antidepresantais [tokiais kaip klomipraminas ar amitriptilinas], MAOI [tokiais kaip moklobemidas ar linezolidas], jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais arba triptanais, tramadoliu, petidinu ir triptofanu) (žr. 4.4 skyrių).

*Duloksetino įtaka kitiems vaistiniams preparatams*

*CYP1A2 metabolizuojami vaistai.* Teofilino – CYP1A2 substrato – farmakokinetikos kartu skiriamas duloksetinas (60 mg du kartus per parą) smarkiai nepaveikė.

*CYP2D6 metabolizuojami preparatai.* Duloksetinas yra vidutinio stiprumo CYP 2D6 inhibitorius. Kartu su 2 kartus per parą vartojama 60 mg duloksetino doze išgėrus vieną CYP 2D6 substrato dezimipramino dozę, pastarojo preparato *AUC* padidėjo 3 kartus. Duloksetinas (40 mg du kartus per parą), skiriamas kartu su tolterodinu (2 mg du kartus per parą), padidina 71 % pastarojo pusiausvyrinės koncentracijos *AUC*, tačiau neveikia jo aktyvaus 5-hidroksilinto metabolito farmakokinetikos, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama. Patartina atsargiai skirti duloksetino kartu su medikamentais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP2D6 (risperidonu ar tricikliais antidepresantais, pvz., nortriptilinu, amitriptilinu ar imipraminu), ypač tais, kurių siauras terapinis indeksas (pvz., flekainidu, propafenonu ar metoprololiu).

*Geriamieji kontraceptikai ir kiti steroidiniai preparatai.* Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, kad duloksetinas neskatina katalizinio CYP3A aktyvumo. Specifinių vaistų sąveikos tyrimų *in vivo* nebuvo atlikta.

*Antikoagulantai ir antitrombocitiniai vaistiniai preparatai.* Duloksetinu kartu su geriamaisiais antikoaguliantais arba antitrombocitiniais preparatais reikia gydyti atsargiai, kadangi gali padidėti kraujavimo rizika, paaiškinama farmakodinamine sąveika. Be to, pacientus gydant duloksetinu ir kartu varfarinu, buvo TNS padidėjimo atvejų. Tačiau duloksetino skiriant kartu su varfarinu sveikiems savanoriams klinikinio farmakologinio poveikio tyrimo metu, kai kraujyje nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, kliniškai svarbių TNS pokyčių nuo normos, ar R- ar S- varfarino farmakokinetikos pokyčių nenustatyta.

*Kitų vaistų įtaka duloksetinui*

*Antacidiniai vaistai ir H2 blokatoriai.* YENTREVE skyrimas kartu su antacidiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio, bei su famotidinu neturėjo žymaus poveikio išgerto 40 mg duloksetino rezorbcijos greičiui ir apimčiai.

*CYP1A2 induktoriai.* Populiacijos farmakokinetikos tyrimų analizė parodė, kad rūkalių duloksetino koncentracija kraujo plazmoje yra beveik 50 % mažesnė nei nerūkančių asmenų.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

*Vaisingumas*

Duloksetinas neveikė vyrų vaisingumo, o poveikis moterims pastebėtas tik vartojant dozes, kurios sukelia toksinį poveikį.

*Nėštumas*

Reikiamų duomenų apie duloksetino vartojimą nėštumo metų nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai esant mažesnei sisteminei duloksetino ekspozicijai (*AUC*) nei maksimali klinikinė (žr. 5.3 skyrių).

Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Epidemiologiniai duomenys parodė, kad SSRI vartojimas nėštumo metu, ypač vėlyvuju periodu, naujagimiams gali didinti persistuojančios plautinės hipertenzijos (angl. *persistent pulmonary hypertension in the newborn – PPHN*) riziką. Nors PPHN pasireiškimo ryšio su gydymu SSRI tyrimų neatlikta, duloksetino vartojimo metu galimos rizikos atmesti negalima dėl jo veikimo mechanizmo (serotonino reabsorbcijos slopinimo).

Prieš gimdymą moteriai vartojus duloksetino, kaip ir kitokių serotoninerinių vaistinių preparatų, jos naujagimiui gali pasireikšti nutraukimo simptomų. Nutraukimo simptomai, susiję su duloksetino vartojimo nutraukimu, gali būti hipotonija, tremoras, nervingumas, maitinimosi pasunkėjimas, kvėpavimo distresas ir traukuliai. Daugumas tokių atvejų pasitaikė arba gimimo metu, arba per pirmąsias kelias dienas po gimimo.

Stebėjimo duomenys parodė, kad per mėnesį iki gimdymo pavartojus duloksetino, padidėjo kraujavimo po gimdymo rizika (mažiau kaip 2 kartus).

Nėštumo metu YENTREVE vartoti draudžiama, nebent jei galima nauda pateisina galimą riziką vaisiui. Moterims reikia patarti, kad jos pasakytų savo gydytojui, jei pastoja ar ketina pastoti gydymo duloksetinu metu.

#### *Žindymo laikotarpis*

Remiantis 6 moterų, kurios pieno išsiskyrimo laikotarpiu kūdikio krūtimi nemaitino, tyrimų duomenimis, su motinos pienu duloksetino išsiskiria labai mažai. Apskaičiuota, į kūdikio organizmą per parą patenkanti dozė mg/kg kūno svorio, yra 0,14 % motinos pavartotos dozės (žr. 5.2 skyrių). Kadangi duloksetino saugumas kūdikiams nežinomas, žindymo laikotarpiu YENTREVE vartoti nerekomenduojama.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. YENTREVE vartojimas gali būti susijęs su sedacija ir galvos svaigimu. Pacientus reikia įspėti, kad atsiradus sedacijai arba galvos svaigimui, reikia vengti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### *a. Saugumo savybių santrauka*

Šlapimo nelaikymo nuo įtampos (ŠNNĮ) ir apatinių šlapimo takų sutrikimų klinikinių tyrimų metu YENTREVE vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškė šie nepageidaujami reiškiniai: pykinimas, burnos džiovėjimas, nuovargis ir vidurių užkietėjimas. Išanalizavus gautus iš keturių 12 savaičių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų su ŠNNĮ pacientais (958 iš jų buvo gydyti duloksetinu, o 955 – placebo) duomenis paaiškėjo, kad nurodyti nepageidaujami reiškiniai paprastai pasireiškėdavo pirmąją gydymo savaitę. Tačiau dauguma šių dažniausių nepageidaujamų reiškinių buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir praėdavo per 30 dienų nuo pasireiškimo pradžios (pvz., pykinimas).

#### *b. Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje*

1-ojoje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta spontaninių pranešimų metu bei kurios buvo pastebėtos placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

#### *1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos*

Dažnio apibūdinimas: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

| Labai dažnas                             | Dažnas                                                                                      | Nedažnas                                                                                | Retas                                                                                                                                                                                                                                      | Labai retas | Dažnis nežinomas |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|
| <i>Infekcijos ir infestacijos</i>        |                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
|                                          |                                                                                             | Laringitas                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
| <i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>      |                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
|                                          |                                                                                             | Padidėjusio jautrumo sutrikimas                                                         | Anafilaksinė reakcija                                                                                                                                                                                                                      |             |                  |
| <i>Endokrininiai sutrikimai</i>          |                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
|                                          |                                                                                             | Hipotirozė                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
| <i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i> |                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
|                                          | Apetito sumažėjimas                                                                         | Dehidracija                                                                             | Hiperglikemija (pastebėta daugiausiai cukriniu diabetu sergantiems pacientams)<br>Hiponatremija<br>ADHSS <sup>6</sup>                                                                                                                      |             |                  |
| <i>Psichikos sutrikimai</i>              |                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
|                                          | Nemiga<br>Ažitacija<br>Lytinio potraukio sumažėjimas<br>Nerimas<br>Miego sutrikimas         | Dantų griežimas<br>Dezorientacija<br>Apatija<br>Orgazmo sutrikimas<br>Nenormalūs sapnai | Savižudiškas elgesys <sup>5,6</sup><br>Savižudiškos mintys <sup>5,7</sup><br>Manija <sup>6</sup><br>Haliucinacijos<br>Agresija ir pyktis <sup>4,6</sup>                                                                                    |             |                  |
| <i>Nervų sistemos sutrikimai</i>         |                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
|                                          | Galvos skausmas<br>Galvos svaigimas<br>Letargija<br>Somnolencija<br>Tremoras<br>Parestezija | Nervingumas<br>Dėmesio sutrikimas<br>Disgeuzija<br>Bloga miego kokybė                   | Serotonino sindromas <sup>6</sup><br>Konvulsijos <sup>1,6</sup><br>Mioklonusas,<br>Akatizija <sup>6</sup><br>Psichomotorinis neramumas <sup>6</sup><br>Ekstrapiramidiniai simptomai <sup>6</sup><br>Diskinezija,<br>Neramių kojų sindromas |             |                  |
| <i>Akių sutrikimai</i>                   |                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
|                                          | Neryškus matymas                                                                            | Midriazė<br>Regos sutrikimas<br>Sausos akys                                             | Glaukoma                                                                                                                                                                                                                                   |             |                  |
| <i>Ausų ir labirintų sutrikimas</i>      |                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |
|                                          | Spengimas ausyse <sup>1</sup>                                                               | Galvos sukimasis<br><sup>1</sup> Ausies skausmas                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |             |                  |

| Labai dažnas                                                          | Dažnas                                                                      | Nedažnas                                                                                                                                                       | Retas                                                                                                            | Labai retas | Dažnis nežinomas                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------|
| <i>Širdies sutrikimai</i>                                             |                                                                             |                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |             |                                                            |
|                                                                       |                                                                             | Palpitacijos<br>Tachikardija                                                                                                                                   | Supraventrikulinė aritmija, daugiausiai prieširdžių virpėjimas                                                   |             |                                                            |
| <i>Kraujagyslių sutrikimai</i>                                        |                                                                             |                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |             |                                                            |
|                                                                       | Hipertenzija <sup>3,7</sup><br>Veido ir kaklo paraudimas su karščio pojūčiu | Sinkopė <sup>2</sup><br>Kraujospūdžio padidėjimas <sup>3</sup>                                                                                                 | Hipertenzinė krizė <sup>3</sup><br>Ortostatinė hipotenzija <sup>2</sup><br>Šaltos galūnės                        |             | Streso sukelta kardiomiopatija (Takotsubo kardiomiopatija) |
| <i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i> |                                                                             |                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |             |                                                            |
|                                                                       |                                                                             | Žiovulys                                                                                                                                                       | Gerklės veržimas<br>Epistaksė<br>Intersticinė plaučių liga <sup>10</sup><br>Eozinofilinė pneumonija <sup>6</sup> |             |                                                            |
| <i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>                                   |                                                                             |                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |             |                                                            |
| Pykinimas<br>Burnos džiūvimas<br>Vidurių užkietėjimas                 | Viduriavimas<br>Pilvo skausmas<br>Vėmimas<br>Dispepsija                     | Kraujavimas iš virškinimo trakto <sup>7</sup><br><br>Gastroenteritas<br>Stomatitas<br>Raugulys<br>Gastritas<br>Disfagija<br>Dujų susikaupimas<br>Blogas kvapas | Hematochezija<br>Mikroskopinis kolitas <sup>9</sup>                                                              |             |                                                            |
| <i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>                    |                                                                             |                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |             |                                                            |
|                                                                       |                                                                             | Hepatitis <sup>3</sup><br>Kepenų fermentų (ALT, AST, šarminės fosfatazės) kiekio padidėjimas kraujyje<br>Ūminė kepenų pažeida                                  | Kepenų nepakankamumas <sup>6</sup><br><br>Gelta <sup>6</sup>                                                     |             |                                                            |

| Labai dažnas                                               | Dažnas                      | Nedažnas                                                                                                                                         | Retas                                                                                                                                 | Labai retas     | Dažnis nežinomas |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| <i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>                 |                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |                 |                  |
|                                                            | Prakaitavimo padidėjimas    | Išbėrimas<br>Prakaitavimas naktį<br>Dilgėlinė<br>Kontaktinis dermatitas<br>Šaltas prakaitas<br>Polinkio į kraujosruvas padidėjimas               | Stivenso ir Džonsono sindromas <sup>6</sup><br>Angioneurozinė edema <sup>6</sup><br>Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos            | Odos vaskulitas |                  |
| <i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>   |                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |                 |                  |
|                                                            |                             | Kaulų ir raumenų skausmas<br>Raumenų įtempimas<br>Raumenų spazmas<br>Trizmas                                                                     | Raumenų trūkčiojimas                                                                                                                  |                 |                  |
| <i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>                   |                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |                 |                  |
|                                                            |                             | Užsilaikymas pradedant šlapintis<br>Dizurija<br>Nikturija<br>Dažnas šlapinimasis<br>Nenormalus šlapimo kvapas                                    | Šlapimo susilaikymas<br>Poliurija<br>Šlapimo srovės sumažėjimas                                                                       |                 |                  |
| <i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>              |                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |                 |                  |
|                                                            |                             | Kraujavimas iš moters lytinių organų<br>Menopauzės simptomai                                                                                     | Mėnesinių sutrikimas<br>Seksualinės funkcijos sutrikimas<br>Galaktorėja<br>Hiperprolaktinemija<br>Kraujavimas po gimdymo <sup>6</sup> |                 |                  |
| <i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i> |                             |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |                 |                  |
| Nuovargis                                                  | Astenija<br>Šalčio krėtimas | Krūtinės skausmas <sup>7</sup><br>Griuvimas <sup>8</sup><br>Nenormali savijauta<br>Šalčio pojūtis<br>Troškulys<br>Negalavimas<br>Karščio pojūtis | Eisenos sutrikimas                                                                                                                    |                 |                  |

| Labai dažnas   | Dažnas | Nedažnas                                                                                                                                            | Retas                             | Labai retas | Dažnis nežinomas |
|----------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|------------------|
| <i>Tyrimai</i> |        |                                                                                                                                                     |                                   |             |                  |
|                |        | Kūno svorio sumažėjimas<br>Kūno svorio padidėjimas<br>Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas<br>Fosfokreatin-kinazės kiekio kraujyje padidėjimas | Kalio kiekio kraujyje padidėjimas |             |                  |

<sup>1</sup> Traukulių ir spengimo ausyse atvejų buvo ir nutraukus gydymą.

<sup>2</sup> Buvo ortostatinės hipotenzijos ir sinkopės atvejų, ypač gydymo pradžioje.

<sup>3</sup> Žr. 4.4 skyrių.

<sup>4</sup> Buvo agresijos ir pykčio atvejų, ypač ankstyvuoju gydymo laikotarpiu arba gydymą nutraukus.

<sup>5</sup> Gydymo duloksetinu metu arba greitai po gydymo nutraukimo buvo minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio atvejų (žr. 4.4 skyrių).

<sup>6</sup> Dažnis nustatytas pagal stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką nepageidaujamų reakcijų duomenis. Šių nepageidaujamų reakcijų nebuvo pastebėta placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu.

<sup>7</sup> Statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo.

<sup>8</sup> Senyviems ( $\geq 65$  metų) pacientams griuvimo dažnis buvo didesnis.

<sup>9</sup> Nustatytas dažnis, remiantis visų klinikinių tyrimų duomenimis.

<sup>10</sup> Remiantis placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų duomenimis apytikriai apskaičiuotas dažnis.

### *c. Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas*

Duloksetino vartojimo nutraukimas, ypač staigus, dažnai lemia nutraukimo simptomų atsiradimą. Dažniausiai pasireiškiančios reakcijos yra galvos svaigimas, jutimų sutrikimas (įskaitant paresteziją, į elektros šoko poveikį panašų pojūtį, ypač galvoje), miego sutrikimas (įskaitant nemigą ir intensyvius sapnus), nuovargis, somnolencija, ažitacija ar nerimas, pykinimas ir (ar) vėmimas, tremoras, galvos skausmas, mialgija, dirglumas, viduriavimas, per stiprus prakaitavimas ir galvos sukimasis.

Su SSRI ar SNRI vartojimu susiję minėti reiškiniai paprastai būna lengvi arba vidutinio sunkumo ir laikini, tačiau kai kuriems pacientams jie gali būti sunkūs ir (arba) ilgalaikiai. Dėl to duloksetino vartojimą patariama nutraukti palaipsniui mažinant dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Duloksetinu gydomų pacientų QT intervalas, koreguotas pagal širdies ritmą, nesiskyrė nuo vartojusių placebo. Duloksetinu ar placebo gydomų pacientų QT, PR, QRS bei QTcB reikšmės kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

Trijų klinikinių tyrimų ūminės 12 savaičių fazės metu duloksetinu gydomiems pacientams, besiskundžiantiems diabetinės neuropatijos skausmu, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai, padidėjo gliukozės kiekis kraujyje nevalgius. HbA1c kiekis nekito nei duloksetinu gydomų, nei placebo vartojusių tiriamųjų organizme. Šio tyrimo tęstinės gydymo fazės, trukusios ne ilgiau kaip 52 savaites, metu HbA1c kiekis padidėjo ir duloksetinu, ir įprastiniu būdu gydomiems tiriamiesiems, tačiau duloksetino vartojusiems pacientams vidutinis padidėjimas buvo 0,3 % didesnis. Be to, duloksetinu gydomų tiriamųjų kraujyje šiek tiek padidėjo gliukozės kiekis nevalgius ir bendro cholesterolio kiekis.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų buvo pacientams, išgėrusiems 5 400 mg duloksetino (vieno arba kartu su kitais vaistiniais preparatais) dozę. Keli pacientai mirė, daugiausiai perdozavę kelis medikamentus, tačiau mirties atvejų buvo ir pacientams, išgėrusiems vien duloksetino, maždaug 1 000 mg jo dozę. Perdozavimo (tiek vien duloksetino, tiek jo kartu su kitais vaistiniais preparatais) požymiai ir simptomai yra somnolencija, koma, serotoninerginis sindromas, traukuliai, vėmimas ir tachikardija.

Specifinis duloksetino priešnuodis nežinomas. tačiau pasireiškus serotonininio sindromui, specifinis gydymas (pvz., ciproheptadinu ir (arba) temperatūros reguliavimu) galimas. Reikia užtikrinti kvėpavimo takų praeinamumą. Rekomenduojama pastoviai tikrinti širdies veiklą ir gyvybines funkcijas kartu taikant atitinkamą simptominių ir palaikomąjį gydymą. Skrandžio plovimas gali būti naudingas, jeigu jis atliekamas netrukus po vaisto išgėrimo arba tuo atveju, jeigu pacientui pasireiškia simptomai. Gali padėti aktyvinta anglis, nes ji sumažina absorbciją. Duloksetino pasiskirstymo tūris yra didelis, todėl mažai tikėtina, kad būtų naudinga forsuota diurezė, hemoperfuzija ir pakeičiamoji perfuzija.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antidepresantai, ATC kodas – N06AX21.

#### *Veikimo mechanizmas*

Duloksetinas yra jungtinis serotoninino (5-HT) ir noradrenalino (NA) reabsorbcijos inhibitorius. Jis silpnai slopina dopamino reabsorbciją ir neturi stipraus afiniteto histaminerginiams, dopaminerginiams, cholinerginiams ir adrenerginiais receptoriams.

#### *Farmakodinaminis poveikis*

Atlikus gyvūnų tyrimus nustatyta, kad dėl 5-HT ir NE kiekio padidėjimo kryžmeninėje nugaros smegenų dalyje padidėja šlaplės tonusas, nes stipriau stimuliuojamas (per *n. pudendus*) šlaplės rauko skersaruožis raumuo, tai pasireiškia tik tuomet, kai yra šlapimo kaupimo fazė. Manoma, kad moterims dėl panašaus mechanizmo sustiprėja šlaplės rauko tonusas šlapimo laikymo (kaupimo pūsleje) metu esant fizinei įtampai, tai paaiškina duloksetino veiksmingumą gydant moteris, kurioms nustatytas ŠNNĮ.

#### *Klinikinis efektyvumas ir saugumas*

Duloksetino (40 mg dozės, skiriamos du kartus per parą) veiksmingumas gydant ŠNNĮ buvo patvirtintas atlikus keturis dvigubai aklius, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamus tyrimus; juose dalyvavo 1 913 moterų (nuo 22 iki 83 metų), kurioms buvo ŠNNĮ; 958 iš šių moterų atsitiktiniu būdu buvo atrinktos į duloksetinu gydomų pacienčių grupę, o 955 – į placebo grupę. Pagrindiniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo šlapimo nesulaikymo epizodų dažnumas (ŠNED), kuris buvo registruojamas dienoraščiuose, ir šlapimo nelaikymo įtakojamos gyvenimo kokybės (ŠN-GK) įvertinimas anketų pagalba.

*Šlapimo nesulaikymo epizodų dažnumas.* Visų keturių tyrimų metu duloksetinu gydomų pacienčių grupėse ŠNED sumažėjo vidutiniškai 50 % ar daugiau, tuo tarpu placebo grupėje – 33 %. ŠNED sumažėjimas buvo pastebėtas kiekvieno apsilankymo metu: nuo gydymo pradžios praėjus 4 savaitėms (duloksetino grupėje – 54 %, placebo – 22 %), 8 savaitėms (duloksetino grupėje – 52 %, placebo – 29 %) ir 12 savaičių (duloksetino grupėje – 52 %, placebo – 33 %).

Papildomo tyrimo metu, tiriant tik tuos ligonius, kuriems buvo diagnozuotas sunkus ŠNNĮ, reakcija į gydymą duloksetinu buvo pasiekta per 2 gydymo savaites.

YENTREVE veiksmingumas nebuvo įvertintas daugiau nei 3 mėnesius trunkančių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Klinikinė YENTREVE nauda lyginant su placebo nebuvo

įrodyta lengvu ŠNNĮ, kurių ŠNED atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose buvo < 14, sergančioms moterims. Šioms moterims YENTREVE gali nesuteikti daugiau naudos nei konservatyvesnės gyvensenos reguliavimo priemonės.

*Gyvenimo kokybė (ŠN-GK).* Duloksetinu gydytų pacienčių šlapimo nelaikymo įtakojamos gyvenimo kokybės anketų rezultatai pagerėjo žymiai labiau lyginant su placebo grupės duomenimis (pagerėjimo balai 9,2 ir 5,9,  $p < 0,001$ ). Naudojant bendrojo pagerėjimo skalę (BPS) žymiai daugiau moterų, vartojusių duloksetino, vertindamos savo šlapimo nelaikymo dėl įtampos simptomus nurodė pagerėjimą, lyginant su gavusiomis placebo (64,6 % ir 50,1 %,  $p < 0,001$ ).

*YENTREVE ir prieš tai taikytas chirurginis šlapimo nelaikymo gydymas.* Yra nedaug duomenų, rodančių, kad YENTREVE nauda sergančioms šlapimo nelaikymu dėl įtampos moterims po operacijos dėl šlapimo nelaikymo nesumažėja.

*YENTREVE ir dubens dugno raumenų treniravimas (DDRT).* 12 savaičių trukmės aklo, atsitiktinių imčių, kontroliuojamojo tyrimo metu nustatyta, kad duloksetinas, lyginant su placebo arba vien tik DDRT, labiau sumažino ŠNED. Gydymo derinys (duloksetinas + DDRT) labiau pagerino ligonių būklę (kuri įvertinta remiantis įklotų naudojimo praktika ir esamos gyvenimo kokybės tyrimo rezultatais) negu gydymas vien tik duloksetinu arba vien tik DDRT.

#### *Vaikų populiacija*

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti šlapimo nelaikymo nuo įtampos gydymo YENTREVE tyrimų su visais vaikų pogrupiais duomenis, (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Duloksetinas vartojamas kaip atskiras enantiomeras. Duloksetinas smarkiai metabolizuojamas oksiduojančių fermentų (CYP1A2 ir polimorfinio CYP2D6), vėliau konjuguojamas. Duloksetino farmakokinetikai būdingas labai didelis kintamumas tarp tiriamųjų (bendrai 50-60 %), iš dalies dėl lyties, amžiaus, rūkymo ir CYP2D6 aktyvumo būklės.

*Absorbcija.* Išgertas duloksetinas yra gerai rezorbuojamas, preparato išgėrus  $C_{max}$  susidaro po 6 valandų. Absoliutus geriamojo duloksetino biologinis pasisavinimas svyruoja nuo 32 % iki 80 % (vidurkis 50 %;  $N = 8$  asmenys). Dėl maisto vartojimo pailgėja (nuo 6 iki 10 valandų) laikas, per kurį susidaro didžiausia koncentracija ir nedaug sumažėja rezorbcijos apimtis (maždaug 11 %).

*Pasiskirstymas.* Maždaug 96 % duloksetino susijungia su žmogaus plazmos baltymais. Duloksetinas jungiasi tiek su albuminu, tiek su rūgščiuoju  $\alpha$ -1 glikoproteinu. Inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas neįtakoja jungimosi su baltymais.

*Biotransformacija.* Duloksetinas smarkiai metabolizuojamas, o metabolitai pašalinami daugiausia su šlapimu. Tiek CYP2D6, tiek CYP1A2 katalizuoja dviejų pagrindinių metabolitų – 4-hidroksiduloksetino gliukuronido konjugato ir 5-hidroksi,6-metoksiduloksetino sulfato konjugato – susidarymą. Remiantis *in vitro* tyrimais, cirkuliuojantys duloksetino metabolitai yra farmakologiškai neveiklūs. Duloksetino farmakokinetika pacientams, kurių CYP2D6 aktyvumas sumažėjęs, nebuvo specialiai tirta. Ribotas duomenų kiekis leidžia manyti, kad šių pacientų kraujo plazmoje susidaro didesnė duloksetino koncentracija.

*Eliminacija.* Išgerto duloksetino pusinės eliminacijos laikas svyruoja nuo 8 iki 17 valandų (vidurkis 12 valandų). Suleidus į veną, duloksetino plazmos klirensas svyruoja nuo 22 l/val. iki 46 l/val. (vidurkis 36 l/val.). Išgėrus vaisto, duloksetino plazmos klirensas yra 33-261 l/val. (vidurkis 101 l/val.).

### *Specialių grupių pacientai*

*Lytis.* Nustatyta, kad vyrų ir moterų organizme farmakokinetika skiriasi: moterų kraujo plazmoje klirensas yra maždaug 50 % mažesnis. Remiantis daliniu klirenso sutapimu, dėl nuo lyties priklausomų farmakokinetikos skirtumų nėra pagrindo rekomenduoti moteris gydyti mažesne doze.

*Amžius.* Buvo nustatyta skirtumų tarp jaunesnių ir vyresnio amžiaus ( $\geq 65$  metų) moterų duloksetino farmakokinetikos (vyresniųjų moterų  $AUC$  yra maždaug 25 % didesnis, o pusinės eliminacijos laikas – maždaug 25 % ilgesnis), tačiau šie pokyčiai nėra tokie dideli, kad reiktų koreguoti dozę.

*Inkstų funkcijos sutrikimas:* Pacientų, kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir yra dializuojami, duloksetino  $C_{max}$  ir  $AUC$  buvo 2 kartus didesni lyginant su sveikų asmenų atitinkamais duomenimis. Duloksetino farmakokinetikos duomenų pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinis inkstų sutrikimas, yra nepakankamai.

*Kepenų funkcijos sutrikimas:* Dėl vidutinio sunkumo kepenų ligos (B klasė pagal Child-Pugh) pakito duloksetino farmakokinetika. Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, tariamasis duloksetino plazmos klirensas buvo 79 % mažesnis, tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas – 2,3 karto ilgesnis, o  $AUC$  – 3,7 karto didesnis negu sveikų asmenų. Duloksetino ir jo metabolitų farmakokinetika lengvu arba vidutiniu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams nebuvo tirta.

*Žindymė:* Duloksetino farmakokinetika tirta 6 žindyvių, kurioms po gydymo buvo praėję ne mažiau kaip 12 savaičių, organizme. Nustatyta, kad į moters pieną duloksetino patenka. Moters piene jo koncentracija tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, būna ketvirtadalis tos koncentracijos, kokia yra jos kraujo plazmoje. Moters, vartojančios 40 mg dozę 2 kartus per parą, piene duloksetino kiekis būna maždaug 7 mikrogramai/parą. Žindymas duloksetino farmakokinetikai įtakos nedaro.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Atlikus įprastinius tyrimus genotoksinio poveikio nenustatyta, preparatas nebuvo kancerogeniškas žiurkėms. Žiurkių kancerogeniškumo tyrimo metu buvo aptikta daugiabranduolių kepenų ląstelių, kitų histopatologinių pokyčių nenustatyta. Šio reiškinių atsiradimo mechanizmas ir klinikinė reikšmė nėra žinoma. Pelėms patelėms, kurioms 2 metus buvo duodamos didelės duloksetino dozės (144 mg/kg per parą), padidėjo kepenų ląstelių adenomų ir karcinomų atvejų skaičius, tačiau manoma, kad tai yra antrinė pasekmė dėl kepenų mikrosominių fermentų sužadinimo. Ar šių pelių tyrimų duomenys reikšmingi žmonėms, nežinoma. Žiurkių patelės, kurioms prieš poravimąsi, poravimosi ir ankstyvo nėštumo metu buvo skiriama duloksetino, mažiau suvartojo maisto, jų svoris buvo mažesnis, pasireiškė rudos ciklo sutrikimai, sumažėjo gimstančių gyvų jauniklių skaičius ir palikuonių išgyvenamumo rodikliai, sulėtėjo palikuonių augimas, esant sisteminės ekspozicijos ( $AUC$ ) dydžiui, atitinkančiam maksimalią klinikinę ekspoziciją. Embriotoksiškumo tyrimo su triušiais metu, esant mažesnei nei maksimali klinikinė sisteminė ekspozicijai ( $AUC$ ), buvo nustatytas didesnis širdies ir kraujagyslių bei skeleto apsigimimų dažnis. Kito tyrimo metu, tiriant didesnių kitos duloksetino druskos dozių skyrimą, nebuvo nustatyta jokių apsigimimų. Prenatalinio ir postnatalinio toksiškumo klinikinio tyrimo su žiurkėmis metu duloksetinas palikuoniams sukėlė nepageidaujamų elgesio reiškinių, esant mažesnėms nei maksimali klinikinė sisteminėms ekspozicijoms ( $AUC$ ).

Tyrimai su žiurkių jaunikliais parodė trumpalaikį poveikį nervų sistemai ir elgsenai, o taip pat reikšmingą kūno masės sumažėjimą ir mažesnę maisto suvartojimą, kepenų fermentų sužadinimą bei kepenų ląstelių vakuolizaciją vartojant 45 mg/kg kūno svorio per parą dozes. Bendrasis duloksetino toksiškumo poveikio žiurkių jaunikliams pobūdis buvo panašus į nustatytą suaugusioms žiurkėms. Buvo nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio nesukeliančios koncentracijos susidaro vartojant 20 mg/kg kūno svorio dozę per parą.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Hipromeliozė  
Hipromeliozės acetatas sukcinatas  
Sacharozė  
Cukriniai branduoliai  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)  
Trietilo citratas

#### Kapsulės korpusas

YENTREVE 20 mg  
Želatina  
Natrio laurilsulfatas  
Titano dioksidas (E171)  
Indigokarminas (E132)  
Juodi valgomieji dažai

Juodų valgomųjų dažų sudėtis::  
Sintetinis juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis  
Šelakas

YENTREVE 40 mg  
Želatina  
Natrio laurilsulfatas  
Titano dioksidas (E171)  
Indigokarminas (E132)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Juodi valgomieji dažai

Juodų valgomųjų dažų sudėtis:  
Sintetinis juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis  
Šelakas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE) ir polichlortrifluoretileno (PCTFE) lizdinės plokštelės, padengtos aliuminio folija.

#### YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg pakuotėje yra 28, 56 arba 98 skrandyje neirios kietosios kapsulės.

#### YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg pakuotėje yra 28, 56, 98 arba 140 skrandyje neirių kietųjų kapsulių, o sudėtinėje pakuotėje 196 (2 pakuotės po 98) skrandyje neiriamos kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

#### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

#### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2004 m. gruodžio 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. birželio 24 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Lilly SA  
Avenida de la Industria N° 30  
28108 Alcobendas  
Madridas  
Ispanija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖS DĖŽUTĖS 40 mg SKRANDYJE NEIRIOMS KIETOSIOMS KAPSULĖMS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

YENTREVE 40 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės  
duloksetinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje kapsulėje yra 40 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 kietos skrandyje neirios kapsulės  
56 kietos skrandyje neirios kapsulės  
98 kietos skrandyje neirios kapsulės  
140 kietų skrandyje neirių kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/280/002 (28 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

EU/1/04/280/003 (56 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

EU/1/04/280/004 (98 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

EU/1/04/280/005 (140 skrandyje neirių kietosios kapsulių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

YENTREVENE 40 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ –VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ 40 mg SKRANDYJE NEIRIOMS KIENTOSIOMS KAPSULĖMS (BE MĖLYNOJO LANGELIO)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

YENTREVE 40 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės  
duloksetinas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje kapsulėje yra 40 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

98 skrandyje neirios kietosios kapsulės.  
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|-------------------------------------------------|

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

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS</b> |
|---------------------------------------------|

EU/1/04/280/006

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

Receptinis vaistinis preparatas.

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

YENTREVENE 40 mg

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ-IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ 40 MG SKRANDYJE NEIRIOMS KIENTOSIOMS KAPSULĖMS) (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

YENTREVE 40 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės  
duloksetinas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje kapsulėje yra 40 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 196 (2 pakuotės po 98 skandyje neirias kietąsias kapsules)

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/280/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

YENTREVE 40 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ<br/>JUOSTELIŲ (40 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------------|

YENTREVE 40 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės  
duloksetinas

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------|

Lilly

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. TINKAMUMO LAIKAS</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. SERIJOS NUMERIS</b> |
|---------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. KITA</b> |
|----------------|

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖS DĖŽUTĖS 20 mg SKRANDYJE NEIRIOMS KIETOSIOMS KAPSULĖMS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

YENTREVE 20 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės  
Duloksetinas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje kapsulėje yra 20 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 skrandyje neirios kietosios kapsulės  
28 skrandyje neirios kietosios kapsulės  
98 skrandyje neirios kietosios kapsulės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/04/280/001 (56 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

EU/1/04/280/007 (28 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

EU/1/04/280/008 (98 skrandyje neiros kietosios kapsulės)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

YENTREVE 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ<br/>JUOSTELIŲ (20 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------------|

YENTREVE 20 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės  
Duloksetinas

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS</b> |
|-------------------------------------|

Lilly

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. TINKAMUMO LAIKAS</b> |
|----------------------------|

EXP

|                           |
|---------------------------|
| <b>4. SERIJOS NUMERIS</b> |
|---------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. KITA</b> |
|----------------|

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**YENTREVE 40 mg kietos skrandyje neirios kapsulės**

**YENTREVE 20 mg kietos skrandyje neirios kapsulės**

duloksetinas (hidrochlorido pavidalu)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra YENTREVE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant YENTREVE
3. Kaip vartoti YENTREVE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti YENTREVE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra YENTREVE ir kam jis vartojamas**

YENTREVE sudėtyje yra veikliosios medžiagos duloksetino. YENTREVE didina serotonino ir noradrenalino kiekį nervų sistemoje.

YENTREVE yra geriamasis vaistas, skirtas moterų šlapimo nelaikymui nuo įtampos (ŠNNĮ) gydyti.

Šlapimo nelaikymas nuo įtampos yra tokia būklė, kai pacientei fizinių pastangų ar krūvio metu, pvz., juokiantis, kosint, čiaudint, ką nors keliant, mankštinantis nevalingai išteka šlapimas.

Manoma, kad YENTREVE stiprina raumenis, kurie sulaiko šlapimą, kai Jūs juokiatės, čiaudite arba užsiimate fizine veikla.

YENTREVE veiksmingumas padidėja kartu atliekant pratimus, vadinamus dubens dugno raumenų treniravimu (DDRT).

### **2. Kas žinotina prieš vartojant YENTREVE**

#### **YENTREVE vartoti DRAUDŽIAMA, jeigu**

- yra alergija duloksetinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- sergate kepenų liga;
- sergate sunkia inkstų liga;
- vartojate arba vartojote per paskutiniąsias 14 dienų kitus medikamentus, kurie vadinasi monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI) (žr. „Kitų vaistų vartojimas“);
- vartojate fluvoksamino, kuriuo paprastai gydoma depresija, ciprofloksacino ar enoksacino, kuriais gydomos kai kurios infekcinės ligos;
- vartojate kitų vaistų, kuriuose yra duloksetino (žr. „Kitų vaistų vartojimas“);

Pasitarkite su Jus gydančiu gydytoju, jeigu sergate didelio kraujospūdžio liga ar širdies liga. Jūsų gydytojas pasakys, ar turite vartoti YENTREVE.

### **Ispėjimai ir atsargumo priemonės**

Toliau pateikiamos priežastys, dėl kurių YENTREVE gali Jums netikti. Prieš pradėdami vartoti YENTREVE, pasitarkite su savo gydytoju, jei:

- vartojate vaistų depresijai gydyti (žr. „Kitų vaistų vartojimas“);
  - vartojate vaistažolių preparatų, kuriuose yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*);
  - sergate inkstų liga;
  - Jums yra buvę traukulių priepuolių;
  - anksčiau buvo nustatyta manija
  - sergate bipoliniu sutrikimu;
  - sergate akių liga, pvz., tam tikros rūšies glaukoma (yra padidėjęs akispūdis);
- anksčiau yra buvęs kraujavimo sutrikimas (polinkis į kraujosruvas, t. y. mėlynės), ypač tuomet, jeigu esate nėščia (žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- yra mažos natrio koncentracijos kraujyje atsiradimo rizika (pvz., vartojant diuretikus, ypač jeigu esate senyvas žmogus);
  - vartojate kitokių vaistų, galinčių pažeisti kepenis;
  - vartojate kitokių vaistų, kuriuose yra duloksetino (žr. „Kitų vaistai ir YENTREVE“).

YENTREVE gali sukelti neramumo pojūtį ir negalėjimą ramiai sėdėti ar stovėti. Jeigu toks poveikis pasireiškia, reikia pasakyti gydytojui.

Taip pat reikia kreiptis į gydytoją:

jeigu atsiranda neramumo, haliucinacijų, koordinacijos praradimo, dažno širdies plakimo, padidėjusios kūno temperatūros, greitų kraujospūdžio pokyčių, pernelyg aktyvių refleksų, viduriavimo, komos, pykinimo, vėmimo požymių ir simptomų, nes tai gali būti serotonino sindromas.

Sunkiausios formos serotonino sindromas gali būti panašus į piktybinį neurolepsinį sindromą (PNS). PNS požymiai ir simptomai gali būti karščiavimas, dažnas širdies plakimas, prakaitavimas, stiprus raumenų sąstingis, sumišimas, raumenyse gaminamų fermentų aktyvumo padidėjimas (nustatomas kraujo tyrimu).

Tokie vaistai kaip YENTREVE (vadinamieji SSRI / SNRI) gali sukelti lytinės funkcijos sutrikimo simptomus (žr. 4 skyrių). Kai kuriais atvejais nutraukus gydymą šie simptomai išliko.

***Mintys apie savižudybę ir depresijos arba nerimo sutrikimo pasunkėjimas.*** Nors YENTREVE depresijai gydyti neįteisintas, veiklioji jo medžiaga duloksetinas yra ir antidepresantas. Jeigu sergate depresija ar nerimo sutrikimu, gali atsirasti minčių apie kenkimą sau arba savižudybę. Jos gali suaktyvėti pirmą kartą pradėjus gydytis antidepresantais, kadangi jų poveikis pasireiškia tik po tam tikro laiko, paprastai po maždaug dviejų savaičių, tačiau kartais net vėliau.

Tokios mintys labiau tikėtinos, jeigu:

- anksčiau galvojote apie kenkimą sau arba savižudybę;
- jeigu esate jaunas suaugęs asmuo. Klinikinių tyrimų informacija rodo, kad antidepresantais gydomiems psichikos sutrikimų turintiems jaunesniems negu 25 metų suaugusiems žmonėms padidėja savižudiško elgesio rizika.

**Jeigu bet kuriuo laiku atsiranda minčių apie kenkimą sau arba savižudybę, tuoj pat susisiekite su savo gydytoju arba vykite į ligoninę.**

Apie depresiją arba nerimo sutrikimą gali būti naudinga pasakyti giminaičiui arba artimam draugui ir paprašyti, kad jis perskaitytų šį pakuotės lapelį. Galite jų paprašyti, kad pasakytų, jeigu jiems atrodo, kad sunkėja Jūsų depresija arba nerimo sutrikimas arba pakito elgesys.

### ***Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams***

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų YENTREVE vartoti draudžiama. Taip pat žinotina, kad jaunesniems nei 18 metų pacientams, vartojantiems šios grupės vaistų, padidėja šalutinio poveikio, pvz., bandymo nusižudyti, galvojimo apie savižudybę ir priešiško (daugiausiai agresijos, opozicinio neklusnumo ir pykčio) apraiškų tikimybė. Taip pat šiuo metu dar nėra pateikta ilgalaikio saugumo

duomenų apie YENTREVE poveikį šios amžiaus grupės pacientų augimui, brendimui ir jų pažinimo bei elgsenos vystymuisi.

### **Kiti vaistai ir YENTREVE**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Duloksetinas, pagrindinė YENTREVE sudedamoji dalis, įeina į kelių vaistų sudėtį, vartojamų skirtingoms ligoms gydyti:

- skausmą dėl diabetinės neuropatijos, depresiją, nerimą ar šlapimo nelaikymą.

Negalima vartoti daugiau kaip vieno šių preparatų vienu metu. Paklauskite gydytojo, ar jau nevartojate kitų, duloksetino turinčių, vaistų.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar galite vartoti YENTREVE su kitais medikamentais. **Nepradėkite vartoti ir nenutraukite vartojimo jokių vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir žolinius preparatus, prieš tai nepasitarę su gydytoju.**

Praneškite savo gydytojui, jei vartojate bet kuriuos iš toliau išvardytų vaistų

***Monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI).*** Negalima vartoti YENTREVE kartu su kitais antidepresantais, vadinamais monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI), arba jeigu neseniai vartojote MAOI (nepraėjus 14 dienų po vartojimo). MAOI vartojimas kartu su daugeliu receptinių vaistų, įskaitant YENTREVE, gali turėti sunkių ar net gyvybei pavojingų padarinių. Baigę vartoti MAOI, turite palaukti mažiausiai 14 dienų ir tik tuomet galite pradėti vartoti YENTREVE. Taip pat nustoję vartoti YENTREVE turite palaukti mažiausiai 5 dienas, kol galėsite pradėti vartoti MAOI.

***Mieguistumą sukeliantys vaistai.*** Tai gali būti Jūsų gydytojo paskirti vaistai, tokie kaip benzodiazepinai, stiprūs skausmą malšinantys vaistai, antipsichoziniai vaistai, fenobarbitalis ir antihistamininiai vaistai.

***Vaistai, sukeliantys mieguistumą.*** Tai Jūsų gydytojo išrašomi vaistai, įskaitant alkoholį ir raminamuosius vaistus (benzodiazepinus, stiprius skausmą malšinančius preparatus, antipsichozinius vaistus, fenobarbitalį, raminamąjį poveikį turinčius antihistamininius vaistus).

***Vaistai, didinantys serotonino kiekį.*** Tai triptanai, tramadolis, triptofanas, tam tikri antidepresantai, vadinami selektyvūs atgalinio serotonino sugrąžinimo inhibitoriai (pvz., paroksetinas arba fluoksetinas), tricikliai antidepresantai (pvz., klomipraminas, amitriptilinas) ir venlafaksinas. Šių medikamentų vartojimas padidina šalutinio poveikio tikimybę; jeigu vartojant bet kurį iš šių medikamentų kartu su YENTREVE atsiranda bet kokių neįprastų simptomų, reikia kreiptis į gydytoją.

***Geriamieji antikoagulantai arba antitrombocitiniai preparatai.*** Tai vaistai, skystinantys kraują arba apsaugantys nuo kraujo krešulių susidarymo. Šie medikamentai gali didinti kraujavimo riziką.

### **YENTREVE vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu**

YENTREVE galima vartoti tiek kartu su maistu, tiek ir be jo. Jums reikėtų elgtis ypač atsargiai, jeigu vartojate alkoholį gydymo YENTREVE metu.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Pasakykite savo gydytojui jeigu, gydymo YENTREVE metu tapote nėščia arba ketinate pastoti. YENTREVE galite vartoti tik su gydytoju aptarę galimos naudos ir rizikos jūsų negimusiam vaikui santykį.
- Būkite tikri, kad Jūsų akušerė ir (arba) gydytojas žino, kad vartojate YENTREVE. Panašūs vaistai (SSRI), vartojami nėštumo metu, kūdikiui gali didinti sunkios būklės, kuri vadinama persistuojančia plautine hipertenzija (angl. PPHN), pasireiškimo pavojų; dėl šios būklės kūdikis

pradeda kvėpuoti dažniau ir pamelsvėja. Šių simptomų paprastai atsiranda per pirmąsias 24 valandas po gimimo. Jeigu tai atsitinka Jūsų kūdikiui, turite nedelsdami susisiekti su savo akušere ir (arba) gydytoju.

- Jeigu YENTREVE vartojote prieš baigiantis nėštumui, Jūsų gimusiam kūdikiui gali pasireikšti kai kurių simptomų. Jų paprastai atsiranda gimimo metu arba per kelias dienas po gimimo. Iš tokių simptomų gali būti raumenų suglebimas, drebėjimas, nervingumas, maitinimosi sutrikimas, kvėpavimo sutrikimas ir traukuliai. Jeigu Jūsų gimusiam kūdikiui pasireiškia kuris nors iš minėtų simptomų arba jeigu nerimaujate dėl jo sveikatos, susisiekite su savo gydytoju arba akušere, kurie galės Jums duoti patarimų.
- Jeigu vartojate YENTREVE artėjant nėštumo pabaigai, padidėja pernelyg gausaus kraujavimo iš makšties netrukus po gimimo rizika, ypač tuomet, jeigu anksčiau Jums yra buvę kraujavimo sutrikimų. Gydytojas ar akušerė turėtų žinoti, kad vartojate duloksetiną, kad galėtų Jums patarti.
- Jeigu žindote kūdikį, pasakykite savo gydytojui. Žindymo metu nerekomenduojama vartoti YENTREVE. Pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų, kol nežinote, kokį poveikį YENTREVE Jums darys.

### **YENTREVE sudėtyje yra sacharozės**

YENTREVE sudėtyje yra **sacharozės**. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti YENTREVE**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

YENTREVE yra per burną vartojamas vaistas. Turite nuryti visą kapsulę užgerdami vandeniu.

Rekomenduojama YENTREVE dozė yra 40 mg du kartus per parą (ryte ir vėlyvą popietę arba vakare). Prieš padidindamas dozę iki 40 mg du kartus per parą, gydytojas gali dvi savaites Jums skirti 20 mg du kartus per parą dozę.

Jeigu manote, kad YENTREVE veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Kad nepamirštumėte išgerti vaisto, geriau būtų gerti YENTREVE kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Nenustokite vartoti YENTREVE ir nekeiskite vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Svarbu tinkamai gydyti sutrikimą, kuris Jums yra, kad pradėtumėte geriau jaustis. Negydoma Jūsų būklė gali nepraeiti ir sunkėti, o pasunkėjusią būklę sunkiau gydyti.

### **Ką daryti pavartojus per didelę YENTREVE dozę?**

Jeigu išgėrėte didesnę YENTREVE dozę, negu paskyrė Jūsų gydytojas, nedelsdamos kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Perdozavimo simptomai yra mieguistumas, koma, serotonino sindromas (reta reakcija, dėl kurios pasireiškia didelės laimės pojūtis, mieguistumas, nerangumas, neramumas, girtumo pojūtis, karščiavimas, prakaitavimas ar raumenų sąstingis), traukuliai, vėmimas ir dažnas širdies plakimas.

### **Pamiršus pavartoti YENTREVE**

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, išgerkite ją kai tik prisiminsite. Tačiau jeigu jau atėjo laikas gerti kitą dozę, nekreipkite dėmesio į praleistąją ir gerkite tik vieną dozę kaip įprasta. Negalima vartoti

dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Negerkite didesnės YENTREVE paros dozės, negu Jums paskyrė gydytojas.

#### **Nustojus vartoti YENTREVE**

NENUSTOKITE gerti kapsulių, nepasitarusios su gydytoju, net ir tuo atveju, jeigu jaučiatės geriau. Jeigu gydytojas nuspręs, kad Jums nebereikia vartoti YENTREVE, jis ar ji nurodys Jums mažinti vaisto dozę 2 savaitių laikotarpiu.

Kai kurie pacientai, kurie staiga nutraukė YENTREVE vartojimą po ilgiau negu 1 savaitę trukusio gydymo, patyrė šių simptomų:

- galvos svaigimą, dilgčiojimo ar dilgsėjimo pojūtį į elektros šoko poveikį panašų pojūtį (ypač galvoje), miego sutrikimų (vaizdingus sapnus, košmarus, negalėjimą miegoti), nuovargį, mieguistumą, nerimastingumą ar sujaudinimą, nerimą, šleikštulį (pykinimą arba vėmimą), drebulį (virpėjimą), galvos skausmą, raumenų skausmą, dirglumą, viduriavimą, smarkų prakaitavimą arba galvos sukimąsi.

Šie simptomai paprastai būna nesunkūs ir praeina per kelias dienas, tačiau jeigu pasireiškia simptomai, kurie kelia Jums nerimą, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šis poveikis dažniausiai yra nestiprus arba vidutinio stiprumo ir dažnai išnyksta per trumpą laiką.

##### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- pykinimas (šleikštulys), burnos džiūvimas, vidurių užkietėjimas;
- nuovargis.

##### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- apetito praradimas;
- miego pasunkėjimas, psichomotorinis sujaudinimas, lytinio potraukio sumažėjimas, nerimas, neįprasti sapnai;
- galvos skausmas, galvos svaigimas, nerangumas, mieguistumas, drebulys, tirpulis, įskaitant odos tirpulį, dygčiojimą arba dilgčiojimą;
- neryškus matymas;
- galvos svaigimo arba sukimosi (*vertigo*) pojūtis;
- kraujospūdžio padidėjimas, trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas su karščio pojūčiu;
- viduriavimas, skrandžio skausmas, vėmimas, rėmuo arba nevirškinimas;
- prakaitavimo padidėjimas;
- silpnumas, virpulis.

##### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- gerklės uždegimas, sukeliantis balso užkimimą;
- alerginės reakcijos;
- skydliaukės aktyvumo sumažėjimas, galintis sukelti nuovargį ir kūno svorio padidėjimą;
- organizmo skysčių netekimas;
- dantų griežimas arba sukandimas, orientacijos sutrikimas, motyvacijos stoka, orgazmo pasunkėjimas arba nebuvimas, neįprasti sapnai;
- nervingumas, dėmesio sukaupimo pasunkėjimas, skonio pojūčio pokytis, bloga miego kokybė;
- išsiplėtę vyzdžiai (tamsūs akių centras), regos sutrikimas, sausų akių pojūtis;
- spengimas ausyse (garsų ausyse girdėjimas, kai jų išorėje nėra), ausų skausmas;
- širdies plakimo krūtinėje jutimas, dažnas arba (ir) nereguliarus širdies plakimas;
- alpulis;

- žiovulio padažnėjimas;
- vėmimas krauju arba juodos deguto išvaizdos išmatos, skrandžio ir plonosios žarnos uždegimas, burnos uždegimas, raugulys, rijimo sutrikimas, pilvo pūtimas, blogas burnos kvapas;
- kepenų uždegimas, galintis sukelti pilvo skausmą ir odos bei akių baltymo pageltimą;
- niežintis išbėrimas, naktinis prakaitavimas, dilgėlinė, šaltas prakaitas, polinkio į kraujosruvas padidėjimas;
- raumenų skausmas, raumenų įtempimas, raumenų spazmas, žandikaulio raumenų susitraukimas;
- sunkumas pradėti šlapintis, skausmingas šlapinimasis, poreikis šlapintis naktį, dažnas šlapinimasis, nenormalus šlapimo kvapas;
- nenormalus kraujavimas iš makšties, menopauzės simptomai;
- krūtinės skausmas, šalčio pojūtis, troškulys, karščio pojūtis;
- kūno masės sumažėjimas, kūno masės padidėjimas.
- YENTREVE gali sukelti Jums nežinomus poveikius, tokius kaip kepenų fermentų kraujyje padidėjimas, kalio kiekio kraujyje padidėjimas, fosfokreatinkinazės kiekio kraujyje padidėjimas, cukraus ar cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas.

#### **Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)**

- sunkios alerginės reakcijos, sukeliančios kvėpavimo pasunkėjimą arba galvos svaigimą, susijusį su liežuvio ar lūpų patinimu;
- mažas natrio kiekis kraujyje (daugiausia senyviems pacientams; jo simptomai gali būti galvos svaigimas, silpnumas, sumišimas, mieguistumas arba didelis nuovargis, pykinimas arba vėmimas, pavojingesni simptomai yra alpulys, traukuliai arba griuvimas), antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromas;
- savižudiškas elgesys, savižudiškos mintys, manija (per didelis aktyvumas, minčių kaita, miego poreikio sumažėjimas), haliucinacijos, agresija ir pyktis;
- serotonininio sindromas (reta reakcija, galinti sukelti didelės laimės pojūtį, mieguistumą, nevikrumą, neramumą, girtumo pojūtį, karščiavimą, prakaitavimą arba raumenų sustingimą), traukuliai, staigios nevalingos raumenų konvulsijos arba trūkčiojimas, neramumas arba negalėjimas ramiai sėdėti arba stovėti, nervingumas, judesių kontroliavimo pasunkėjimas, pvz., koordinacijos stoka arba nevalingi raumenų judesiai, neramių kojų sindromas;
- akispūdžio padidėjimas (glaukoma);
- kosulys, švokštimas ir dusulys, kurie gali pasireikšti kartu su didele temperatūra;
- galvos svaigimas, apsvaigimas arba alpimas stojantis, šalti rankų ir (arba) kojų pirštai;
- gerklės veržimas, kraujavimas iš nosies;
- šviesiai raudonas kraujas išmatose;
- storosios žarnos uždegimas (galintis sukelti viduriavimą);
- kepenų nepakankamumas, odos ar akių baltymo pageltimas (gelta);
- Stevens-Johnson'o sindromas (sunki liga, susijusi su odos, burnos, akių ir lytinių organų pūsleliu), sunki alerginė reakcija, sukelianti veido ir ryklės patinimą (angioneurozinė edema), padidėjęs jautrumas saulės šviesai;
- raumenų trūkčiojimas;
- šlapinimosi pasunkėjimas arba negalėjimas nusišlapinti, didesnio už normalų šlapimo kiekio išskyrimas, silpnėjęs išskiriamas šlapimo srovė;
- nenormalios mėnesinės (įskaitant gausias, skausmingas, nereguliarias bei pailgėjusias), paprastai silpnos arba jų nebuvimas, nenormali pieno gamyba pieno liaukose;
- pernelyg gausus kraujavimas iš makšties netrukus po gimdymo (kraujavimas po gimdymo);
- Griuvimas (dažniausiai senyvų žmonių), nenormali eisena.

#### **Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)**

- Odos kraujagyslių uždegimas (odos vaskulitas)

#### **Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- Būklės, kuri vadinama streso sukelta kardiomiopatija, požymiai ir simptomai, kurie gali pasireikšti krūtinės skausmu, dusuliu, galvos svaigimu, alpimu, neritmišku širdies plakimu.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti YENTREVE**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **YENTREVE sudėtis**

**Veiklioji** medžiaga yra duloksetinas.

Vienoje YENTREVE kapsulėje yra 20 mg arba 40 mg duloksetino (hidrochlorido pavidalu).

### **Pagalbinės medžiagos**

*Kapsulių turinys:* hipromeliozė, hipromeliozės acetato sukcinatas, sacharozė, cukraus branduoliai, talkas, titano dioksidas (E171) ir trietilo citratas (*daugiau informacijos apie sacharozę žr. 2 skyriaus pabaigoje*).

*Kapsulių korpusas:* želatina, natrio laurilsulfatas, titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132), raudonasis geležies oksidas, geltonasis geležies oksidas, juodi valgomieji dažai.

*Valgomieji dažai:* sintetinis juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis, šelakas.

### **YENTREVE išvaizda ir kiekis pakuotėje**

YENTREVE – tai skrandyje neiri kietoji kapsulė. Kiekvienoje YENTREVE kapsulėje yra veikliosios medžiagos granulių, padengtų skrandžio rūgščiai atspariu dangalu.

YENTREVE yra dviejų stiprumų: 20 mg ir 40 mg.

40 mg kapsulės yra oranžinės ir mėlynos spalvų su įspaudu „40 mg“, ir „9545“.

20 mg kapsulės korpusas yra mėlynos spalvos su įspaudu „40 mg ir „9544“.

YENTREVE 40 mg pakuotės dydis 28, 56, 98, 140 arba 196 (2 × 98) kapsulių.

YENTREVE 20 mg pakuotės dydis 28, 56 arba 98 kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

*Registruotojas:* Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nyderlandai.

*Gamintojas:* Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madridas, Ispanija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

Spaly Bioquímica, S.A.  
Tel: + 34-91-633 50 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**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

**Šis pakuotēs lapelis paskutinį kartą peržiūrētas**

Išsami informācija apie šī vaistā pateikāma Eiropas vaistū agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

**IV PRIEDAS**  
**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO**  
**PAGRINDAS**

## Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą duloksetino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus literatūros duomenis ir savanoriškus pranešimus apie **piktybinį neurolepsinį sindromą (PNS)** ir **streso sukeltą kardiomiopatiją (Takotsubo kardiomiopatiją)**, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų nepageidaujamo poveikio pasireiškimo ryšį laiko atžvilgiu, reakcijos išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (ar) reakcijos atsinaujinimą atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, bei atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp duloksetino vartojimo ir PNS bei streso sukeltos kardiomiopatijos (Takotsubo kardiomiopatijos) pasireiškimo yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra duloksetino, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl duloksetino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra duloksetino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.