

-

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

YENTREVE 20 mg harde maagsapresistente capsules
YENTREVE 40 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

YENTREVE 20 mg

Elke capsule bevat 20 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule kan tot 37 mg sacharose bevatten.

YENTREVE 40 mg

Elke capsule bevat 40 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule kan tot 74 mg sacharose bevatten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

YENTREVE 20MG

Ondoorschijnende, blauwe romp met het opschrift '20 mg' en een ondoorschijnend blauw kapje met het opschrift '9544'.

YENTREVE 40MG

Ondoorschijnende, oranje romp met het opschrift '40 mg' en een ondoorschijnend blauw kapje met het opschrift '9545'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

YENTREVE is geïndiceerd bij vrouwen voor de behandeling van matige tot ernstige Stress-Urine-Incontinentie (SUI; inspanningsincontinentie).

Yentreve is geïndiceerd voor volwassenen.
Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van YENTREVE is tweemaal daags 40 mg onafhankelijk van de maaltijd in te nemen. Na 2 - 4 weken behandeling dienen patiënten opnieuw te worden beoordeeld om het voordeel en het verdragen van de behandeling te evalueren. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een start dosering van 20 mg tweemaal daags gedurende twee weken alvorens de dosering te verhogen tot de aanbevolen dosering van tweemaal daags 40 mg. Dosis escalatie kan het risico van misselijkheid en duizeligheid verminderen maar niet ongedaan maken.

Er zijn echter beperkte gegevens beschikbaar die de werkzaamheid van YENTREVE tweemaal daags 20 mg ondersteunen.

De werkzaamheid van YENTREVE is niet geëvalueerd gedurende een periode van meer dan drie maanden in placebogecontroleerde studies. Het voordeel van de behandeling dient met regelmatige tussenpozen opnieuw te worden beoordeeld.

Het combineren van YENTREVE met een programma van bekkenbodemspiertraining kan effectiever zijn dan beide behandelingen afzonderlijk. Het wordt aanbevolen om gelijktijdige bekkenbodemspiertraining te overwegen.

Leverfunctiestoornis

YENTREVE mag niet worden gebruikt bij vrouwen met een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met lichte of matige nierdisfunctie (creatinineklaring 30 tot 80 ml/min) is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. YENTREVE mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min; zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van stress-urine-incontinentie zijn niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Bij het behandelen van ouderen is voorzichtigheid geboden.

Stopzetting van de behandeling

Plotseling stopzetten dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met YENTREVE dient de dosering over een periode van tenminste 1 tot 2 weken geleidelijk te worden afgebouwd om de kans op onthoudingsverschijnselen zo klein mogelijk te houden (zie rubriek 4.4 en 4.8). Indien niet tolereerbare symptomen optreden na een afname van de dosering of na stopzetting van de behandeling, kan overwogen worden om de laatst voorgeschreven dosering te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met verlagen van de dosering, echter in een langzamere mate.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

YENTREVE dient niet te worden gebruikt in combinatie met niet-selectieve, irreversibele monoamine oxidase remmers - MAO-remmers (zie rubriek 4.5).

YENTREVE dient niet te worden gebruikt in combinatie met CYP1A2-remmers, zoals fluvoxamine, ciprofloxacine of enoxacine, aangezien de combinatie leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine (zie rubriek 4.5).

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Start van de behandeling met YENTREVE is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie, dit zou tot een verhoogd risico op hypertensieve crisis bij deze patiënten kunnen leiden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Manie en convulsies

YENTREVE dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie of de diagnose bipolaire stoornis en/of convulsies.

Serotoninesyndroom

Het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, kan, zoals bij andere serotonerge middelen, bij behandeling met duloxetine voorkomen, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge middelen (waaronder SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva of triptanen), met middelen die het metabolisme van serotonine aantasten zoals MAO-remmers of met antipsychotica of andere dopamine-antagonisten die het serotonerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen veranderingen van de mentale status omvatten (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, geen coördinatie) en/of gastrointestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree).

Als gelijktijdige behandeling met duloxetine en andere serotonerge middelen die het serotonerge en/of dopaminerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden, klinisch gerechtvaardigd is, wordt zorgvuldige observatie van de patient geadviseerd, in het bijzonder gedurende het begin van de behandeling en bij verhogingen van de dosis.

Sint-janskruid

Bijwerkingen kunnen vaker optreden tijdens gelijktijdig gebruik van YENTREVE en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Mydriasis

In verband met duloxetine is melding gemaakt van mydriasis. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer duloxetine wordt voorgeschreven bij patiënten met verhoogde intraoculaire druk of mensen die risico lopen op acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Bloeddruk en hartslag

Duloxetine wordt geassocieerd met een verhoging van de bloeddruk en klinisch significante hypertensie bij sommige patiënten. Dit kan een gevolg zijn van het noradrenerge effect van duloxetine. Gevallen van hypertensieve crisis zijn gerapporteerd met duloxetine, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Daarom wordt bij patiënten met een verhoogde bloeddruk en/of hartaandoening bewaking van de bloeddruk aanbevolen, vooral gedurende de eerste maand van de behandeling. Duloxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten waarbij de conditie gepaard kan gaan met een versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gebruikt gelijktijdig met geneesmiddelen die het metabolisme hiervan kunnen verstoren (zie rubriek 4.5). Voor patiënten die een blijvende toename van de bloeddruk ervaren tijdens gebruik van duloxetine dient ofwel dosisverlaging, dan wel geleidelijk staken van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie dient duloxetine niet gestart te worden (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine komen voor bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die hemodialyse ondergaan (creatinineklaring < 30 ml/min). Voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen, zie rubriek 4.3. Zie rubriek 4.2 voor informatie over patiënten met lichte of matige nierdisfunctie.

Bloedingen

Bij Selectieve Serotonine Heropname Remmers (SSRI's) en Serotonine/Noradrenaline Heropname Remmers (SNRI's), waaronder duloxetine, is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals ecchymoses, purpura en gastrointestinale bloedingen. Duloxetine kan het risico op post-partumbloedingen verhogen (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de plaatjesfunctie aantasten (bijvoorbeeld NSAID's of acetylsalicylzuur) en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben.

Stopzetten van de behandeling

Onthoudingsverschijnselen bij stopzetting van de behandeling zijn gebruikelijk, vooral wanneer abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In een klinisch onderzoek werden bijwerkingen waargenomen na abrupt stopzetten van de behandeling in 44 % van de patiënten behandeld met YENTREVE en in 24 % van de patiënten behandeld met placebo.

De kans op onthoudingsverschijnselen bij behandeling met SSRI's en SNRI's kan afhankelijk zijn van verschillende factoren waaronder de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid van dosisreductie. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig van aard, echter bij sommige patiënten kan de intensiteit ernstig zijn. Normaal gesproken treden deze op in de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, er zijn echter zeldzame meldingen van patiënten die per ongeluk een dosis vergeten waren. Over het algemeen zijn deze symptomen zelf-beperkend en verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige patiënten langer aanwezig kunnen zijn (2 – 3 maanden, of langer). Daarom wordt geadviseerd om duloxetine geleidelijk af te bouwen over een periode van ten minste 2 weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is gerapporteerd bij toediening van YENTREVE, waaronder gevallen met minder dan 110 mmol natrium/l serum. Hyponatriëmie kan worden veroorzaakt als gevolg van het syndroom van inadequate secretie van anti diuretisch hormoon (SIADH). De meerderheid van deze gevallen kwam voor bij oudere patiënten, in het bijzonder wanneer dit gepaard gaat met een recente voorgeschiedenis van verstoorde vloeistofbalans of met omstandigheden die predisponeren tot een verstoorde vloeistofbalans. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde kans op hyponatriëmie, zoals ouderen, cirrotische- of gedehydrateerde patiënten of patiënten behandeld met diuretica.

Depressie, suïcidale gedachten en gedrag

Hoewel YENTREVE niet geïndiceerd is voor de behandeling van depressie, bestaat het actieve bestanddeel (duloxetine) ook als een antidepressivum. Depressie is geassocieerd met risico op suïcidale gedachten, zelfbeschadiging en suïcide (suïcidegerelateerde voorvallen). Het risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Aangezien het kan zijn dat er geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken of langer van de behandeling, dient nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat de kans op suïcide in de beginfase van herstel kan toenemen. Het is bekend dat patiënten met een geschiedenis van suïcidegerelateerde voorvallen of diegenen die een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen voorafgaand aan de start van een behandeling grotere kans hebben op suïcidaal gedrag en gedurende de behandeling zorgvuldig gevolgd moeten worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een verhoogd risico op suïcidaal gedrag zien met antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Op zichzelf staande gevallen van suïcidale gedachten en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens therapie met duloxetine of vlak na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8). Artsen dienen patiënten te stimuleren om verontrustende gedachten of gevoelens of depressieve symptomen altijd te melden. Indien tijdens YENTREVE therapie de patiënt agitatie of depressieve symptomen ontwikkelt moet er gespecialiseerd medisch advies worden gezocht. Dit aangezien depressie een ernstige medische aandoening is. Als het besluit wordt genomen om antidepressiva farmacotherapie te initiëren, wordt een geleidelijke discontinuering van YENTREVE aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

YENTREVE dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en jongeren tot 18 jaar. Aan suïcide gerelateerde gedragingen (suïcidepogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden in klinische studies vaker waargenomen bij kinderen en jongeren behandeld met antidepressiva vergeleken met diegenen behandeld met placebo. Indien toch, op basis van een klinische noodzaak, de beslissing wordt genomen om te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gevolgd voor het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken langetermijngegevens over de veiligheid bij kinderen en jongeren met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Geneesmiddelen die duloxetine bevatten

Duloxetine is beschikbaar onder verschillende merknamen voor verschillende indicaties (behandeling van diabetische neuropathische pijn, depressieve stoornis, gegeneraliseerde angststoornis en stress urine incontinentie). Het gebruik van meer dan één van deze merknamen gelijktijdig moet worden vermeden.

Hepatitis/verhoogde lever enzymen

Er zijn gevallen van leverbeschadiging waaronder ernstige verhogingen van leverenzymen (> 10 maal de normale bovengrens), hepatitis en geelzucht gerapporteerd met duloxetine (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen vonden plaats tijdens de eerste maanden van behandeling. Het patroon van leverbeschadiging was voornamelijk hepatocellulair. Duloxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen geassocieerd met leverbeschadiging.

Acathisie / psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van duloxetine wordt geassocieerd met het ontwikkelen van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectieve onprettige, verontrustende rusteloosheid en de behoefte veel te bewegen gepaard gaand met het niet in staat zijn om stil te zitten of stil te staan. Dit gebeurt meestal binnen de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan verhogen van de dosering schadelijk zijn.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI's.

Sacharose

YENTREVE harde maagsapresistente capsules bevatten sacharose. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sacharase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen in essentie "natriumvrij"

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers): Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient duloxetine niet te worden gebruikt in combinatie met niet-selectieve, irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen minimaal 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met een MAO-remmer. Op basis van de halfwaardetijd van duloxetine moet na het stopzetten van YENTREVE tenminste 5 dagen worden gewacht voordat met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.3).

Het gelijktijdig gebruik van YENTREVE met selectieve, reversibele MAO-remmers, zoals moclobemide, wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Het antibioticum linozeline is een reversibele

niet-selectieve MAO-remmer en dient niet aan patiënten gegeven te worden die met YENTREVE worden behandeld (zie rubriek 4.4).

CYP1A2-remmers: Omdat CYP1A2 bij het metabolisme van duloxetine is betrokken, zal gelijktijdig gebruik van YENTREVE en sterke CYP1A2-remmers waarschijnlijk resulteren in hogere concentraties duloxetine. Fluvoxamine (100 mg eenmaal daags), een krachtige CYP1A2-remmer, verlaagde de schijnbare plasmaklaring van duloxetine met ongeveer 77 % en verhoogde de AUC_{0-t} met een factor 6. Daarom dient YENTREVE niet te worden toegediend in combinatie met krachtige CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine (zie rubriek 4.3).

Centraal werkende geneesmiddelen: Voorzichtigheid is geboden wanneer YENTREVE wordt gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen of stoffen, waaronder alcohol en sedativa (benzodiazepinen, morfinomimetica, antipsychotica, fenobarbital, sedatieve antihistaminica).

Serotonerge middelen: In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het serotoninesyndroom bij patiënten die SSRI's/SNRI's gelijktijdig gebruiken met serotonerge middelen. Voorzichtigheid is geboden als Yentreve tegelijk wordt gebruikt met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva zoals clomipramine of amitriptyline, MAO-remmers zoals moclobemide of linezolid, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) of triptanen, tramadol, pethidine en tryptofaan (zie rubriek 4.4).

Effecten van duloxetine op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP1A2: De farmacokinetiek van theofylline, een CYP1A2-substraat, werd niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van duloxetine (60 mg tweemaal daags).

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2D6: Duloxetine is een matige remmer van CYP2D6. Wanneer duloxetine werd toegediend als een dosis van 60 mg tweemaal daags met een enkele dosis desipramine, een CYP2D6 substraat, was de AUC van desipramine 3 maal zo hoog. Gelijktijdige toediening van duloxetine (40 mg tweemaal daags) verhoogt de 'steady state AUC' van tolterodine (2 mg tweemaal daags) met 71 %, maar heeft geen invloed op de farmacokinetiek van de actieve 5-hydroxymetaboliet hiervan en er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als duloxetine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (risperidon, tricyclische antidepressiva [TCA's] zoals nortriptyline, amitriptyline en imipramine) met name als deze een smalle therapeutische breedte hebben (zoals flecainide, propafenon en metoprolol).

Orale anticonceptiva en andere steroïden: Uit de resultaten van *in vitro*-onderzoeken blijkt dat duloxetine niet aanzet tot de katalytische activiteit van CYP3A. Er zijn geen specifieke *in vivo* interactiestudies met geneesmiddelen uitgevoerd.

Anticoagulantia en antiplatelet middelen: Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gecombineerd met orale anticoagulantia of antiplatelet middelen door een potentieel verhoogd risico op bloedingen. Er zijn toenames in INR waarden gerapporteerd wanneer duloxetine gelijktijdig werd toegediend met warfarine. Echter, gelijktijdige toediening van duloxetine met warfarine onder steady state voorwaarden bij gezonde vrijwilligers als onderdeel van een klinisch-farmacologische studie, resulteerde niet in een klinisch significante verandering in INR ten opzichte van de uitgangswaarde, noch in de farmacokinetiek van R- of S-warfarine.

Effecten van andere geneesmiddelen op duloxetine

Antacida en H₂-antagonisten: Gelijktijdige toediening van YENTREVE met aluminium en magnesium bevattende antacida of met famotidine had geen significant effect op de snelheid of mate van duloxetine-absorptie na orale toediening van een dosis van 40 mg.

Middelen met CYP1A2-inducerende werking: Uit farmacokinetische populatieanalyses is gebleken dat rokers bijna 50 % lagere plasmaspiegels van duloxetine hebben dan niet-rokers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

In dierstudies had duloxetine geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid en effecten bij vrouwen waren slechts duidelijk bij doses die toxiciteit bij de moeder veroorzaakten.

Zwangerschap

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij systemische blootstellingsniveaus (AUC) van duloxetine die lager waren dan de maximale klinische blootstelling (zie rubriek 5.3).

Twee grote observationele onderzoeken wijzen niet op een algeheel verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen (één onderzoek in de Verenigde Staten met daarin 2.500 vrouwen blootgesteld aan duloxetine tijdens het eerste trimester en één onderzoek in de EU met daarin 1.500 vrouwen blootgesteld aan duloxetine tijdens het eerste trimester). De analyse op specifieke afwijkingen zoals cardiale afwijkingen laat geen eenduidige resultaten zien.

In het onderzoek in de EU werd blootstelling van de moeder aan duloxetine laat in de zwangerschap (op enig moment vanaf 20 weken van de zwangerschapsduur tot aan de bevalling) in verband gebracht met een verhoogd risico op een vroeggeboorte (minder dan tweemaal verhoogd, overeenkomende met ongeveer 6 additionele vroeggeboortes per 100 vrouwen die laat in de zwangerschap met duloxetine werden behandeld). De meerderheid van de vroeggeboortes trad op tussen 35 en 36 weken van de zwangerschap. Dit verband werd niet waargenomen in de studie in de Verenigde Staten.

De observationele gegevens in de Verenigde Staten hebben een (minder dan tweemaal) verhoogd risico aangetoond op post-partumbloedingen na blootstelling aan duloxetine binnen een maand voor de geboorte.

Epidemiologische gegevens hebben erop gewezen dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap, de kans op blijvende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Hoewel er geen studies gedaan zijn die de relatie tussen PPHN en behandeling met SNRI hebben onderzocht, kan dit mogelijke risico, het betrokken werkingsmechanisme (remming van de serotonine-heropname) in aanmerking genomen, bij duloxetine niet worden uitgesloten.

Net als bij andere serotonerge geneesmiddelen, kunnen onthoudingsverschijnselen voorkomen bij de pasgeborene na gebruik van duloxetine door de moeder vlak voor de bevalling. Onthoudingsverschijnselen waargenomen bij duloxetine kunnen onder andere zijn hypotonie, tremor, voortdurend bewegen, moeilijkheden bij het voeden, ademnood en convulsies. De meerderheid van de gevallen heeft zich ofwel tijdens de geboorte ofwel een paar dagen na de geboorte voorgedaan.

YENTREVE dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de potentiële voordelen het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen. Vrouwen moet worden geadviseerd dat ze hun arts informeren als ze tijdens de behandeling zwanger worden of zwanger willen worden.

Borstvoeding

Duloxetine wordt erg zwak uitgescheiden in de humane melk gebaseerd op een onderzoek met 6 patiënten die melkafscheiding hadden en die geen borstvoeding gaven aan hun kinderen. De geschatte dagelijkse dosis voor het kind op een mg/kg basis is ongeveer 0,14 % van de dosis van de moeder (zie rubriek 5.2). Aangezien de veiligheid van duloxetine bij kinderen niet is vastgesteld, wordt het gebruik van YENTREVE tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. YENTREVE kan geassocieerd worden met sedatie en duizeligheid. Patiënten dienen

geïnstreerd te worden dat, indien zij sedatie of duizeligheid ervaren, mogelijk gevaarlijke taken dienen te vermijden zoals rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met YENTREVE in klinische studies in SUI en lagere urineweg aandoeningen waren misselijkheid, droge mond, vermoeidheid en obstipatie. Uit de gegevensanalyse van vier 12 weken durende, placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met SUI, onder wie 958 met duloxetine behandelde en 955 met placebo behandelde patiënten bleek dat de gemelde bijwerkingen doorgaans begonnen in de eerste week van de behandeling. De meeste van de vaakst voorkomende bijwerkingen waren echter licht tot matig van aard en verdwenen binnen 30 dagen nadat ze waren opgetreden (bijv. misselijkheid).

b. Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen gezien uit spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische studies.

Tabel 1. Bijwerkingen

Frequentieschatting: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen beschreven in volgorde van afnemende ernst.

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				
		Laryngitis		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
		Overgevoeligheidsstoornis	Anafylactische reactie	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				
		Hypothyreoïdisme		
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Verminderde eetlust	Dehydratie	Hyperglykemie (vnl. gemeld bij diabetische patiënten) Hyponatriëmie SIADH ⁶	
<i>Psychische stoornissen</i>				
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angstgevoelens Slaapstoornissen	Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Suïcidaal gedrag ^{5,6} Suïcidale gedachten ^{5,7} Manie ⁶ Hallucinaties Agressie en boosheid ^{4,6}	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
	Hoofdpijn Duizeligheid Lethargie Slaperigheid Tremor Paresthesie	Nervositeit Stoornis in oplettenheid Verminderde smaak Slechte kwaliteit van slaap	Serotonine syndroom ⁶ Convulsies ^{1,6} Myoclonus Acathisie ⁶ Psychomoto-rische rusteloosheid ⁶ Extrapyramidale symptomen ⁶ Dyskinesie Restless legs syndroom	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Vertroebeld zicht	Mydriasis Visuele stoornissen Droge ogen	Glaucoom	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
	Duizeling	Tinnitus ¹ Oorpijn		
<i>Hartaandoeningen</i>				
		Palpataties Tachycardie	Supraventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren ⁶	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Hypertensie ^{3,7} Blozen	Flauwvallen ² Bloeddruk- verhoging ³	Hypertensieve crisis ³ Orthostatische hypotensie ² Perifere kou	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
		Geeuwen	Strak gevoel bij de keel Neusbloedingen Interstitiële longziekte ¹⁰ Eosinofiele pneumonie ⁶	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Misselijkheid Droge mond Obstipatie	Diarree Buikpijn Overgeven Dyspepsie	Maagdarm bloedingen ⁷ Gastro-enteritis Stomatitis Oprissing Gastritis Dysfagie Flatulentie Ademgeur	Bloed in ontlasting Microscopische colitis ⁹	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
		Hepatitis ³ Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, alkaline fosfatase) Acute leverbeschadiging	Leverfalen ⁶ Geelzucht ⁶	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Overmatig zweeten	Huiduitslag Nachtelijk zweeten Urticaria Contactdermatitis Koud zweet Verhoogde neiging tot blauwe plekken	Stevens-Johnson Syndroom ⁶ Angioneurotisch oedeem ⁶ Fotosensitivi- teitreacties	Cutane vasculitis

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
		Skeletspierpijn Spierstijfheid Spierspasme Trismus	Spiertrekkingen	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
		Aarzeling om te plassen Dysurie Nachtelijk plassen Pollakisurie Abnormale urinegeur	Urine retentie ⁶ Polyurie Verminderde urinestroom	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
		Gynaecologische bloedingen Menopausale symptomen	Menstruatiestoornis Galactorroe Hyperprolactinemie Post-partumbloedingen ⁶	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Vermoeidheid	Zwakheid Rillingen	Pijn op de borst ⁷ Vallen ⁸ Abnormaal gevoel Koud gevoel Dorst Malaise Warm gevoel	Verstoring van het lopen	
<i>Onderzoeken</i>				
		Gewichtsafname Gewichtstoename Bloedcholesterol verhoogd Verhoogd creatine fosfokinase in het bloed	Verhoogd kaliumgehalte in het bloed	

¹ Gevallen van convulsies en gevallen van tinnitus zijn ook gemeld na stopzetten van de behandeling.

² Gevallen van orthostatische hypotensie en flauwvallen zijn met name gemeld aan het begin van de behandeling.

³ Zie rubriek 4.4.

⁴ Gevallen van agressie en boosheid zijn voornamelijk gemeld in het begin van de behandeling of na het stopzetten van de behandeling.

⁵ Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn beschreven tijdens de behandeling met duloxetine of snel na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).

⁶ Geschatte frequentie van bijwerkingen, gerapporteerd na het op de markt komen, niet waargenomen in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

⁷ Niet statistisch significant verschillend van placebo.

⁸ Vallen kwam vaker voor bij ouderen (≥65 jaar).

⁹ Geschatte frequentie gebaseerd op alle klinische onderzoeksdata.

¹⁰ Geschatte frequentie gebaseerd op placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen) leidt dit vaak tot onttrekkingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inbegrepen paresthesie of elektrische-schokachtige sensaties, in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (inbegrepen slapeloosheid en diepe dromen), vermoeidheid, slaperigheid, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor, hoofdpijn, myalgie, overgevoeligheid, diarree, abnormale zweetafscheiding en duizeligheid zijn de meest gemelde reacties.

In het algemeen geldt voor SSRI's en SNRI's dat deze symptomen mild tot matig en zelf-beperkend zijn, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig en/of langdurig zijn. Daarom wordt geadviseerd om, wanneer duloxetine behandeling niet langer nodig is, geleidelijk aan te stoppen door de dosering langzaam af te bouwen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

De gecorrigeerde hartslag QT-interval bij met duloxetine behandelde patiënten verschilde niet van die bij met placebo behandelde patiënten. Er werden geen klinische significante verschillen waargenomen voor QT, PR, QRS of QTcB metingen tussen duloxetine en placebo behandelde patiënten.

In de 12 weken acute fase van drie klinische studies van duloxetine bij patiënten met diabetische neuropathische pijn, werd een kleine maar statistisch significante toename in nuchtere bloedglucosewaarden waargenomen bij met duloxetine behandelde patiënten. HbA_{1c} was stabiel bij zowel de duloxetine behandelde als de placebo behandelde patiënten. In de verlengde fase, welke tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA_{1c} in zowel de duloxetine als de routine groep, maar de gemiddelde toename was 0,3 % groter in de duloxetine behandelde groep. Er was ook een kleine toename van de nuchtere bloedglucose waarde en het totale cholesterol in de duloxetine behandelde groep terwijl deze lab waarden een kleine daling lieten zien in de routine groep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Gevallen van overdosering, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn gemeld duloxetine doseringen van bijna 5400 mg. Enkele fatale gevolgen zijn opgetreden, vooral bij gecombineerde overdoseringen maar ook met enkel duloxetine bij een dosis van ongeveer 1000 mg. Tekenen en symptomen van overdosering (bij alleen duloxetine of in combinatie met andere geneesmiddelen) zijn slaperigheid, coma, serotonine syndroom, toevallen, overgeven en tachycardie.

Er is geen specifiek antidotum tegen duloxetine bekend, maar indien het serotonine syndroom optreedt, kan specifieke behandeling overwogen worden (zoals met cyproheptadine en/of temperatuur controle). De luchtwegen dienen te worden vrijgemaakt. Aangeraden wordt de hartfuncties en de vitale functies nauwlettend te controleren en tevens adequate symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen. Indien dit spoedig na inslikken wordt uitgevoerd of bij symptomatische patiënten kan maagspoeling zijn aangewezen. Om de absorptie te beperken kan geactiveerde kool worden gebruikt. Duloxetine heeft een groot verdelingsvolume en het is onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese, hemoperfusie en wisselperfusie van nut zullen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutisch groep: Overige antidepressiva. ATC code: N06AX21.

Werkingsmechanisme

Duloxetine is een gecombineerde serotonine (5-HT)- en noradrenaline (NA)-heropnameremmer. Het remt de heropname van dopamine in zwakke mate en heeft geen significante affiniteit voor histaminerge, dopaminerge, cholinerge en adrenerge receptoren.

Farmacodynamische effecten

Bij dierproeven leiden verhoogde concentraties van 5-HT en NA in het sacrale ruggenmerg tot een toegenomen tonus van de urethra door een verhoogde stimulatie van de nervus pudendus naar de urethrale dwarsgestreepte sfincterspier, die alleen tijdens de vulfase van de mictiecyclus optreedt. Van een vergelijkbaar mechanisme bij vrouwen, wordt aangenomen dat het resulteert in sterkere urethrale sluiting tijdens urineopslag met fysieke stress wat de werkzaamheid van duloxetine bij de behandeling van vrouwen met SUI zou kunnen verklaren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van duloxetine 40 mg tweemaal daags bij de behandeling van SUI werd vastgesteld in vier dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waarbij 1913 vrouwen (22 tot 83 jaar) met SUI werden gerandomiseerd; hierbij kregen 958 patiënten duloxetine en 955 patiënten een placebo toegewezen. De voornaamste maatstaven voor de werkzaamheid waren de urine-incontinentie-episodesfrequentie (IEF) uit dagboeken en een urine-incontinentiespecifieke levenskwaliteitsscore (I-QOL).

Urine-incontinentie-episodesfrequentie: Bij alle vier onderzoeken vertoonde de met duloxetine behandelde groep een mediane afname in IEF van 50 % of meer tegenover veranderingen in de placebogroep van 33 %. Er werden verschillen waargenomen bij iedere visite na 4 weken (duloxetine 54 % en placebo 22 %), na 8 weken (52 % en 29 %), en na 12 weken (52 % en 33 %) het geneesmiddel innemen.

Bij een aanvullend onderzoek dat zich beperkte tot patiënten met ernstige SUI werden alle reacties met duloxetine binnen 2 weken bereikt.

De werkzaamheid van YENTREVE is niet geëvalueerd voor een langere periode dan drie maanden in placebogecontroleerde studies. Het klinische voordeel van YENTREVE vergeleken met placebo is niet aangetoond bij vrouwen met lichte SUI, in gerandomiseerde studies gedefinieerd als diegenen met een IEF van < 14 per week. Bij deze vrouwen kan YENTREVE geen voordeel geven boven dat wat verkregen wordt door conservatievere gedragsinterventies.

Kwaliteit van leven: Incontinence Quality of Life (I-QOL) vragenlijst scores waren significant verbeterd in de met duloxetine behandelde patiëntengroep in vergelijking met de met placebo behandelde groep (9,2 versus 5,9 verbetering van de score, $p < 0,001$). Met gebruikmaking van een schaal voor de globale verbetering (PGI), waren significant meer vrouwen die duloxetine gebruikten van mening dat hun symptomen van stressincontinentie verbeterd waren tijdens de behandeling vergeleken met vrouwen die placebo namen (64,6 % versus 50,1 %, $p < 0,001$).

YENTREVE en voorafgaande urine-incontinentiechirurgie: Er zijn beperkte gegevens die suggereren dat de voordelen van YENTREVE niet afnemen bij vrouwen met stress-urine-incontinentie die voorheen incontinentiechirurgie ondergaan hebben.

YENTREVE en bekkenbodemspiertraining: Gedurende een 12 weken durend geblindeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek zorgde YENTREVE voor grotere afnamen in IEF dan bij alleen placebobehandeling of bij alleen bekkenbodemspiertraining. Gecombineerde behandeling (duloxetine + bekkenbodemspiertraining) zorgde voor een sterkere verbetering ten aanzien van zowel gebruik van incontinentiemateriaal als aandoeningsspecifieke maatstaven voor levenskwaliteit dan alleen YENTREVE of alleen bekkenbodemspiertraining.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Yentreve in alle subgroepen van pediatrische patiënten met stress-urine-incontinentie. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Duloxetine wordt als een enkele enantiomeer toegediend. Duloxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatieve enzymen (CYP1A2 en het polymorfe CYP2D6), gevolgd door conjugatie. De farmacokinetiek van duloxetine varieert sterk tussen proefpersonen (over het algemeen 50 - 60 %), gedeeltelijk vanwege geslacht, leeftijd, wel of niet roken en de status van metabolisatie door CYP2D6.

Absorptie: Duloxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en de C_{max} wordt 6 uur na dosering bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van duloxetine varieerde van 32 % tot 80 % (gemiddeld 50 %). Voedsel vertraagt de benodigde tijd om de piekconcentratie te bereiken van 6 tot 10 uur en zorgt voor een marginale afname van de mate van absorptie (circa 11 %). Deze veranderingen hebben geen enkele klinische relevantie.

Distributie: Duloxetine wordt voor circa 96 % aan menselijke plasma-eiwitten gebonden. Duloxetine bindt zowel aan albumine als aan alfa-1-zuur-glycoproteïne. De eiwitbinding wordt niet beïnvloed door nier- of leverfunctiestoornissen.

Biotransformatie: Duloxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en de metabolieten worden voornamelijk in urine uitgescheiden. Zowel CYP450 2D6 als CYP450 1A2 katalyseren de vorming van de twee belangrijkste metabolieten glucuronideconjugaat van 4-hydroxyduloxetine en sulfaatconjugaat van 5-hydroxy 6-methoxyduloxetine. Op basis van *in vitro*-onderzoeken worden de circulerende metabolieten van duloxetine als farmacologisch inactief beschouwd. De farmacokinetiek van duloxetine bij patiënten die langzame omzetters zijn met betrekking tot CYP2D6, is niet specifiek onderzocht. Beperkte data suggereren dat de plasmaspiegels van duloxetine bij deze patiënten hoger zijn.

Eliminatie: De eliminatie-halfwaardetijd van duloxetine na een orale dosis varieert van 8 tot 17 uur (gemiddeld 12 uur). Na een intraveneuze dosis varieert de plasmaklaring van duloxetine van 22 l/uur tot 46 l/uur (gemiddeld 36 l/uur). Na een orale dosis varieert de schijnbare plasmaklaring van duloxetine van 33 tot 261 l/uur (gemiddeld 101 l/uur).

Speciale groepen patiënten

Geslacht: Er zijn farmacokinetische verschillen geïdentificeerd tussen mannen en vrouwen (de schijnbare plasmaklaring is bij vrouwen ongeveer 50% lager). Op basis van de overlap in de klaringsspreiding vormen farmacokinetische verschillen op grond van geslacht geen rechtvaardiging voor de aanbeveling om een lagere dosis voor vrouwelijke patiënten te gebruiken.

Leeftijd: Hoewel er farmacokinetische verschillen zijn vastgesteld tussen jongere en oudere vrouwen (≥ 65 jaar) (AUC neemt toe met ongeveer 25 % en de halfwaardetijd is ongeveer 25 % langer bij ouderen) zijn deze verschillen niet groot genoeg om aanpassingen van de dosis te rechtvaardigen. Als algemene aanbeveling dient voorzichtigheid betracht te worden bij het behandelen van ouderen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornissen: Patiënten met nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergingen, hadden 2 keer zo hoge C_{max} - en AUC-waarden voor duloxetine als gezonde proefpersonen. Farmacokinetische gegevens over duloxetine zijn beperkt bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornissen.

Leverinsufficiëntie: Matige leverziekte (Child-Pugh klasse B) beïnvloedde de farmacokinetiek van duloxetine. Vergeleken met gezonde proefpersonen was de schijnbare plasmaklaring van duloxetine 79 % lager, de schijnbare terminale halfwaardetijd was 2,3 keer langer en de AUC was 3,7 keer hoger

bij patiënten met matige leverziekte. De farmacokinetiek van duloxetine en zijn metabolieten is niet bestudeerd bij patiënten met lichte of ernstige leverinsufficiëntie.

Moeders die borstvoeding geven: De eigenschappen van duloxetine zijn bestudeerd bij 6 moeders die borstvoeding gaven 12 weken postpartum. Duloxetine werd gedetecteerd in de moedermelk, en steady-state concentraties in moedermelk zijn ongeveer éénvierde van die in plasma. De hoeveelheid duloxetine in moedermelk is ongeveer 7 microgram/dag bij een dosering van 40 mg tweemaal daags. Het geven van borstvoeding had geen invloed op de farmacokinetiek van duloxetine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Duloxetine was in een standaard serie testen niet genotoxisch en was niet carcinogeen bij ratten. In de carcinogeniteitsstudie bij ratten werden meerkernige cellen gezien in de lever in afwezigheid van andere histopathologische veranderingen. Het onderliggende mechanisme en de klinische relevantie zijn onbekend.

Vrouwtjesmuizen die gedurende 2 jaar duloxetine kregen toegediend, hadden alleen bij de hoge dosis (144 mg/kg/dag) een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen, maar aangenomen werd dat deze het gevolg waren van inductie van microsomale leverenzymen. In hoeverre deze gegevens bij de muis relevant zijn voor de mens is onbekend. Bij vrouwtjesratten die duloxetine toegediend kregen vóór en tijdens het paren en de vroege zwangerschap, nam de voedselconsumptie en het lichaamsgewicht van het moederdier af, werd de oestrus verstoord, nam het aantal levendgeboren en overlevende jongen af en was sprake van een vertraagde groei van de jongen, bij systemische blootstellingsniveaus, waarvan geschat wordt dat die ten hoogste overeenkwamen met de maximale klinische blootstelling (AUC). In een embryotoxiciteitsstudie bij konijnen werd een hogere incidentie van cardiovasculaire malformaties en skeletmalformaties waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC). Er werden geen malformaties waargenomen bij een andere studie, waarbij een hogere dosis van een verschillend zout van duloxetine werd getest. In een pre-/postnatale toxiciteitsstudie bij de rat leidde duloxetine tot afwijkende gedragseffecten bij de nakomelingen bij systemische blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC).

Studies bij jonge ratten vertoonden voorbijgaande effecten op neurogedrag, evenals significant verlaagd lichaamsgewicht en voedselinname, leverenzyminductie en hepatocellulaire vorming van vacuolen bij 45 mg/kg/dag. Het algemene toxiciteitsprofiel van duloxetine bij jonge ratten was gelijk aan dat bij volwassen ratten. Het niveau zonder bijwerkingen werd bepaald op 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Hypromellose
Hypromellose acetaat succinaat
Sacharose
Suikerbolletjes
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Triethylcitraat

Capsule-omhulsel

YENTREVE 20 mg
Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
Titaniumdioxide (E171)

Indigokarmijn (E132)
Eetbare zwarte inkt

Eetbare inkt
Zwart ijzeroxide – synthetisch (E172)
Propyleenglycol
Schellak

YENTREVE 40 mg

Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
Titaniumdioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Eetbare zwarte inkt

Eetbare zwarte inkt:
Zwart ijzeroxide – synthetisch (E172)
Propyleenglycol
Schellak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE) en polychlorotrifluoroethyleen (PCTFE) blister die is afgedicht met aluminiumfolie.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg is beschikbaar in verpakkingen van 28, 56 en 98 harde maagsapresistente capsules.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg is beschikbaar in verpakkingen van 28, 56, 98 en 140 harde maagsapresistente capsules en in een multiverpakking van 196 (2 verpakkingen van 98) harde maagsapresistente capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/280/001
EU/1/04/280/002
EU/1/04/280/003
EU/1/04/280/004
EU/1/04/280/005
EU/1/04/280/006
EU/1/04/280/007
EU/1/04/280/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 augustus 2004

Datum van laatste verlenging: 24 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in Module 1.8.2. van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en de risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOSJES VOOR 40 mg HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

YENTREVE 40 mg harde maagsapresistente capsules.
Duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg duloxetine (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sacharose
Zie bijsluiters voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde maagsapresistente capsules
56 harde maagsapresistente capsules
98 harde maagsapresistente capsules
140 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/280/002 (28 harde maagsapresistente capsules)
EU/1/04/280/003 (56 harde maagsapresistente capsules)
EU/1/04/280/004 (98 harde maagsapresistente capsules)
EU/1/04/280/005 (140 harde maagsapresistente capsules)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

YENTREVE 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR TUSSENVERPAKKING VOOR 40 MG HARDE MAAGSAPRESISTENTE
CAPSULES (ZONDER BLUE BOX)**

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

YENTREVE 40 mg harde maagsapresistente capsules.
Duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sacharose
Zie bijsluiters voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 harde maagsapresistente capsules.
Component van een multiverpakking, kan niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/280/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

YENTREVE 40 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD OM DOOS VOOR 40 MG HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES (MET BLUE BOX)

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

YENTREVE 40 mg harde maagsapresistente capsules.
Duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg duloxetine (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sacharose
Zie bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 196 (2 verpakkingen van 98 harde maagsapresistente capsules)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Nederland.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/280/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

YENTREVE 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD (40 mg HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

YENTREVE 40 mg harde maagsapresistente capsules
Duloxetine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN DOOSJES VOOR 20 mg HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

YENTREVE 20 mg harde maagsapresistente capsules.
Duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 20 mg duloxetine (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sacharose.
Zie bijsluiters voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde maagsapresistente capsules.
28 harde maagsapresistente capsules.
98 harde maagsapresistente capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/280/001 (56 harde maagsapresistente capsules)

EU/1/04/280/007 (28 harde maagsapresistente capsules)

EU/1/04/280/008 (98 harde maagsapresistente capsules)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

YENTREVE 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD (20 mg HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

YENTREVE 20 mg harde maagsapresistente capsules
Duloxetine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

YENTREVE 20 mg harde maagsapresistente capsules YENTREVE 40 mg harde maagsapresistente capsules Duloxetine (als hydrochloride)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is YENTREVE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is YENTREVE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

YENTREVE bevat het werkzame bestanddeel duloxetine. YENTREVE verhoogt de concentraties van serotonine en noradrenaline in het zenuwstelsel.

YENTREVE is een geneesmiddel dat via de mond moet worden ingenomen voor het behandelen van stress-urine-incontinentie (SUI; inspanningsincontinentie) bij vrouwen.

Stress-urine-incontinentie is een medische aandoening waarbij patiënten ongewild urine verliezen of urine lekken tijdens lichamelijke inspanning of activiteiten zoals lachen, hoesten, niezen, tillen of sporten.

Aangenomen wordt dat YENTREVE werkt door de kracht te vergroten van de spier die urine tegenhoudt wanneer u lacht, niest of lichamelijke activiteiten uitvoert.

De werkzaamheid van YENTREVE wordt versterkt wanneer het wordt gecombineerd met een trainingsprogramma genaamd bekkenbodemspiertraining.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een leverziekte.
- U heeft een ernstige nierziekte.
- U gebruikt een ander geneesmiddel dat bekend is als monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) of u heeft dat de laatste 14 dagen gebruikt (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- U gebruikt fluvoxamine, dat gewoonlijk gebruikt wordt voor de behandeling van depressies, ciprofloxacine of enoxacine, dat gebruikt wordt voor de behandeling van verschillende infecties.

Praat met uw arts als u een hoge bloeddruk of hartkwaal heeft. Uw arts kan u vertellen of u YENTREVE kunt innemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Om de volgende redenen kan YENTREVE niet geschikt zijn voor u. Neem contact op met uw arts voordat u YENTREVE gebruikt als u:

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van depressie (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”)
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenpreparaat, gebruikt
- een nierziekte heeft
- insulden (toevallen) heeft gehad
- een manie heeft gehad
- lijdt aan een bipolaire stoornis
- oogproblemen heeft zoals bepaalde soorten glaucoom (verhoogde druk in het oog)
- een voorgeschiedenis heeft van bloedingsstoornissen (neiging om bloeduitstorting te krijgen), met name als u zwanger bent (zie “Zwangerschap en borstvoeding”)
- het gevaar loopt op een laag natriumgehalte (bijvoorbeeld als u diuretica (plasmiddelen) gebruikt, in het bijzonder als u tot de ouderen behoort)
- op dit moment wordt behandeld met een ander geneesmiddel dat leverschade kan veroorzaken
- andere geneesmiddelen gebruikt die duloxetine bevatten (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’)

YENTREVE kan een gevoel van rusteloosheid veroorzaken of een onvermogen om stil te zitten of stil te staan. U dient uw arts hiervan op de hoogte te stellen indien dit bij u gebeurt.

Geneesmiddelen zoals Yentreve (zogenaamde SSRI's/SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4). In sommige gevallen blijven deze symptomen na het stoppen van de behandeling aanhouden.

Suïcidale gedachten en het verergeren van depressie of angststoornis

Hoewel YENTREVE niet aangewezen is voor de behandeling van depressie wordt het actieve bestanddeel (duloxetine) ook gebruikt als antidepressivum. Als u depressief bent en/of u lijdt aan angststoornissen kunt u soms gedachten hebben over het beschadigen van uzelf of over zelfdoding. Deze kunnen verergeren als u voor de eerste keer antidepressiva gebruikt, omdat het voor al deze geneesmiddelen een tijd duurt voordat deze gaan werken. Meestal duurt dit 2 weken maar soms langer. U zult grotere kans maken op dit soort gedachten als u:

- eerder gedachten heeft gehad om uzelf te doden of te beschadigen
- een jongvolwassene bent. Uit klinisch onderzoek is gebleken dat de kans op suïcidaal gedrag, bij volwassenen onder de 25 jaar met een psychiatrisch verleden die behandeld werden met antidepressiva, vergroot is

Als u gedachten heeft over zelfdoding of het beschadigen van uzelf, moet u contact opnemen met de arts of moet u meteen naar een ziekenhuis gaan.

Het kan helpen als u een familielid of een goede vriend vertelt dat u depressief bent, of een angststoornis heeft, en hem te vragen de bijsluiters te lezen. U kunt hen vragen, het u te vertellen indien zij vinden dat uw depressie of uw angsten zich verergeren, of indien zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

YENTREVE dient niet te worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Ook moet u weten dat patiënten onder 18 jaar een verhoogd risico hebben op bijwerkingen zoals poging tot zelfdoding, gedachten van zelfdoding en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede), wanneer zij geneesmiddelen uit deze klasse innemen. Tevens zijn de effecten op de lange termijn van YENTREVE met betrekking tot groei, rijping en cognitieve en gedragsontwikkeling bij deze leeftijdsgroep nog niet aangetoond.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast YENTREVE nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Het belangrijkste bestanddeel van YENTREVE, duloxetine, wordt ook gebruikt in andere geneesmiddelen voor andere aandoeningen

- diabetisch neuropathische pijn, depressie, angstgevoelens en stress urine incontinentie.
- Het gelijktijdig gebruik van meer dan één van deze geneesmiddelen moet worden vermeden. Overleg met uw arts indien u al een geneesmiddel gebruikt dat duloxetine bevat.

Uw arts dient te beslissen of u YENTREVE in combinatie met andere geneesmiddelen kunt gebruiken. **Begin of stop niet met het gebruik van andere geneesmiddelen, inclusief geneesmiddelen die zijn gekocht zonder voorschrift en geneeskrachtige kruiden, zonder hierover met uw arts te hebben overlegd.**

Informeer ook uw arts indien u één van deze geneesmiddelen gebruikt:

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers): U mag YENTREVE niet gebruiken als u een geneesmiddel tegen depressie, monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer) genaamd, gebruikt of de afgelopen 14 dagen heeft gebruikt. Voorbeelden van MAO-remmers zijn moclobemide (een antidepressivum) en linezolid (een antibioticum). Het gebruik van een MAO-remmer in combinatie met een groot aantal geneesmiddelen op medisch voorschrift, waaronder YENTREVE, kan ernstige of zelfs levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken. Nadat u bent gestopt met het gebruik van een MAO-remmer moet u ten minste 14 dagen wachten voordat u YENTREVE mag gebruiken. Tevens moet u, nadat u bent gestopt met het gebruik van YENTREVE, ten minste 5 dagen wachten voordat u een MAO-remmer gebruikt.

Geneesmiddelen die slaperigheid veroorzaken: Dit zijn onder meer geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts zoals benzodiazepinen, krachtige pijnstillers, antipsychotica, fenobarbital en sedatieve antihistaminica.

Geneesmiddelen die de serotoninespiegel verhogen: Triptanen, tramadol, tryptofaan, SSRI's (zoals paroxetine en fluoxetine), SNRI's (zoals venlafaxine) tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine, amitriptyline), pethidine, sint-janskruid en MAO-remmers (zoals moclobemide en linezolid). Deze geneesmiddelen verhogen het risico van bijwerkingen; als u bij gebruik van één van deze geneesmiddelen samen met YENTREVE ongebruikelijke symptomen krijgt, dient u uw arts te bezoeken.

Orale anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatieremmers: Geneesmiddelen die het bloed dunner maken of voorkómen dat het bloed klontert. Deze geneesmiddelen zouden het risico op bloedingen kunnen verhogen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

YENTREVE kan met of zonder voedsel worden ingenomen. U dient op te passen met het drinken van alcohol als u YENTREVE gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Licht uw arts in als u zwanger geworden bent, of als u zwanger probeert te worden en u YENTREVE gebruikt. U dient YENTREVE alleen te gebruiken nadat u de mogelijke voordelen en de mogelijke risico's voor uw ongeborn kind met de arts heeft besproken.
- Verzekert u ervan dat uw verloskundige en/of arts weet dat u YENTREVE gebruikt. Gelijksortige geneesmiddelen (SSRI's) kunnen, als ze tijdens de zwangerschap zijn gebruikt, de kans op een ernstige bijwerking bij baby's, blijvende pulmonale hypertensie (PPHN)

genaamd, verhogen. De baby zal dan sneller ademen en blauwachtig worden. Deze verschijnselen treden gewoonlijk binnen 24 uur na de geboorte op. Als dit bij uw baby gebeurt, moet u direct uw verloskundige en/of arts waarschuwen.

- Als u YENTREVE gebruikt tegen het einde van uw zwangerschap, kan uw baby bij de geboorte een aantal verschijnselen hebben. Dit begint gewoonlijk bij de geboorte of binnen een paar dagen na de geboorte. Deze verschijnselen kunnen onder andere zijn: slappe spieren, beven, voortdurend bewegen, niet goed kunnen voeden, ademhalingsproblemen en toevallen. Als uw baby bij de geboorte een of meer van deze verschijnselen heeft of als u zich zorgen maakt over de gezondheid van uw baby, moet u contact opnemen met uw arts of verloskundige. Zij zullen u kunnen adviseren.
- Als u YENTREVE gebruikt tegen het einde van uw zwangerschap, is er een verhoogd risico op overmatig vaginaal bloeden kort na de geboorte, met name als u een voorgeschiedenis heeft van bloedingsstoornissen. Uw arts of verloskundige moeten ervan op de hoogte zijn dat u duloxetine gebruikt, zodat zij u kunnen adviseren.
- Beschikbare gegevens over het gebruik van YENTREVE tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap wijzen in het algemeen niet op een algeheel toegenomen risico op aangeboren afwijkingen bij het kind. Als YENTREVE wordt genomen tijdens de tweede helft van de zwangerschap, kan er een verhoogd risico zijn dat de zuigeling vroeg wordt geboren (6 additionele vroeggeboren zuigelingen per 100 vrouwen die YENTREVE in het tweede deel van de zwangerschap gebruiken), en dan meestal tussen week 35 en week 36 van de zwangerschap.
- Licht uw arts in als u borstvoeding geeft. Het gebruik van YENTREVE is, als u borstvoeding geeft, niet aanbevolen. U kunt uw arts of apotheker om advies vragen

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

YENTREVE kan u slaperig of duizelig maken. U mag pas autorijden of gereedschap en machines bedienen als u weet welke invloed YENTREVE op u heeft.

YENTREVE bevat sacharose

YENTREVE bevat **sacharose**. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

YENTREVE bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

YENTREVE dient oraal (via de mond) te worden ingenomen. U dient de capsule in zijn geheel met wat water door te slikken.

De aanbevolen dosis van YENTREVE is tweemaal daags ('s ochtends en in de namiddag of 's avonds) één capsule van 40 mg. Uw arts kan besluiten uw behandeling te starten met tweemaal daags één capsule van 20 mg gedurende twee weken voordat de dosering 40 mg tweemaal daags wordt.

Om u eraan te herinneren dat u YENTREVE moet gebruiken, kan het helpen om het middel iedere dag op dezelfde tijdstippen in te nemen.

Stop niet met het gebruik van YENTREVE en wijzig de dosis niet zonder daarover met uw arts te praten. Het is belangrijk dat uw aandoening goed behandeld wordt om u te helpen beter te worden. Als u niet behandeld wordt, kan het zijn dat uw aandoening niet over gaat en ernstiger en moeilijker te behandelen wordt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Bel onmiddellijk uw arts of apotheker als u meer YENTREVE heeft ingenomen dan de hoeveelheid die is voorgeschreven door uw arts. Verschijnselen van overdosering omvatten slaperigheid, coma, serotoninesyndroom (een zeldzame reactie die gevoelens kan veroorzaken als grote vreugde, sufheid, onhandigheid, onrust, gevoel van dronken zijn, koorts, zweten of stijve spieren), toevallen, braken en snelle hartslag.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis mist, neemt u deze in zodra u eraan denkt. Als het echter tijd is voor uw volgende dosis, slaat u de gemiste dosis over en gebruikt u alleen de gebruikelijke enkele dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Gebruik niet meer dan de hoeveelheid YENTREVE die bij u is voorgeschreven voor één dag.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

STOP NIET met het innemen van uw capsules zonder dat dit door uw arts is geadviseerd, ook als u zich beter voelt. Als uw arts van mening is dat u niet langer behoefte heeft aan YENTREVE zal hij/zij u vragen om uw dosis gedurende 2 weken af te bouwen.

Sommige patiënten die na meer dan 1 week behandeling plotseling stopten met het gebruik van YENTREVE hebben symptomen gehad zoals

- duizeligheid, tintelend gevoel zoals spelden en naalden of elektrische-schokachtige sensaties (in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (levendige dromen, nachtmerries, onvermogen tot slapen, vermoeidheid, slaperigheid, onrustig gevoel, bezorgde gevoelens, misselijk en overgeven, rillen (trillen), hoofdpijn, spierpijn, geïrriteerd gevoel, diarree, overmatig zweten of duizeligheid.

Deze symptomen zijn doorgaans niet ernstig en verdwijnen binnen een paar dagen, maar als u symptomen heeft die storend zijn, dient u uw arts om advies te vragen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze bijwerkingen zijn normaal gesproken licht tot matig van aard en verdwijnen vaak na een korte periode.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voorbij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid, droge mond, obstipatie
- vermoeidheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- gebrek aan eetlust
- moeilijk kunnen slapen, zich geagiteerd voelen, minder zin in seks hebben, zich angstig voelen, slaapproblemen
- hoofdpijn, duizeligheid, zich lui voelen, zich slaperig voelen, trillen (tremoren), gevoelloosheid, inclusief gevoelloosheid of prikkelingen/tintelingen van de huid
- wazig zien
- zich duizelig voelen of “tollen” (vertigo)
- verhoogde bloeddruk, blozen
- diarree, maagpijn, overgeven, maagzuur of spijsverteringsstoornis (indigestie)

- overmatig zweten
- zwakte, rillingen

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- keelontsteking die een hese stem veroorzaakt
- allergische reacties
- vertraagde werking van de schildklier wat vermoeidheid en gewichtstoename kan veroorzaken
- uitdroging
- tandenknarsen, gedesoriënteerd gevoel, gebrek aan motivatie, moeilijk of geen orgasme kunnen krijgen, ongewone dromen
- zich zenuwachtig voelen, zich moeilijk kunnen concentreren, andere smaak dan gewoonlijk, slechte kwaliteit van slapen
- verwijde pupillen (het donkere centrum van het oog), problemen met zien, ogen voelen droog
- tinnitus (waarnemen van een geluid in het oor terwijl er geen extern geluid is), oorpijn
- het hart voelen pompen in de borstkas, versnelde en/of onregelmatige hartslag
- flauwvallen
- toenemend geeuwen
- overgeven van bloed of zwarte teerachtige ontlasting, maagdarmonsteking, ontsteking in de mond, oprispingen, slikproblemen, winderigheid, slechte adem
- leverontsteking die buikpijn en gele verkleuring van de huid of het oogwit kan veroorzaken
- (jeukende) huiduitslag, nachtelijk zweten, galbulten, koud zweten, verhoogde neiging tot blauwe plekken
- Spierpijn, spierstijfheid, spierkrampen, samentrekking van de kaakspier
- moeilijk kunnen beginnen met plassen, pijn bij het plassen, 's nachts moeten plassen, vaak moeten plassen, ongewone urinegeur
- abnormale vaginale bloeding, menopauze-verschijnselen
- pijn op de borst, het koud hebben, dorst hebben, het warm hebben
- gewichtsverlies, gewichtstoename
- Yentreve kan effecten veroorzaken waar u zich mogelijk niet van bewust bent, zoals verhoogde leverenzymen of verhoogde kalium-, creatinefosfatase-, suiker- of cholesterol niveaus in het bloed

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

- ernstige allergische reactie, die moeilijkheden bij het ademen veroorzaakt of duizeligheid met gezwollen tong of lippen
- verlaagde natriumconcentratie in het bloed (meestal bij oudere mensen; de verschijnselen kunnen zijn: zich duizelig, zwak, verward, slaperig of zeer vermoeid voelen, of misselijkheid en braken; ernstiger verschijnselen zijn flauwvallen, toevallen of vallen), syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
- suïcidaal gedrag, suïcidale gedachten, manie (overactiviteit, snelle gedachten en afgenomen slaapbehoefte), hallucinaties, agressie en boosheid
- serotoninesyndroom (een zeldzame reactie die gevoelens kan veroorzaken als grote vreugde, sufheid, onhandigheid, onrust, gevoel van dronken zijn, koorts, zweten of stijve spieren), toevallen, plotselinge, onvrijwillige trekkingen of trillingen van de spieren, een gevoel van rusteloosheid of niet stil kunnen zitten of staan, moeilijkheden bij het onder controle houden van bewegingen, bijvoorbeeld een gebrek aan coördinatie of onvrijwillige bewegingen van de spieren, rusteloze-benensyndroom ('restless legs syndrome')
- verhoogde druk in de ogen (glaucoom)
- duizelig gevoel, licht gevoel in het hoofd of flauw voelen vooral wanneer er te snel wordt opgestaan, koud gevoel in vingers en/of tenen
- strak gevoel bij de keel, neusbloedingen
- hoesten, piepende ademhaling en kortademigheid die vergezeld kan gaan met verhoging
- helderrood bloed in de ontlasting, ontsteking van de dikke darm (wat diarree veroorzaakt)
- leverfalen, geel worden van de huid of het oogwit (geelzucht)

- stevens-johnson syndroom (ernstige ziekte met blaarvorming op de huid, mond, ogen en genitaliën), ernstige allergische reactie die zwelling van gezicht of keel veroorzaakt (angio-oedeem), gevoeligheid voor zonlicht
- spiertrekkingen
- moeilijk of niet kunnen plassen, meer moeten plassen dan normaal, een afgenomen urinestroom hebben
- abnormale menstruatie waaronder hevige, pijnlijke, onregelmatige of verlengde menstruatie, ongewoon lichte of uitgebleven menstruatie, abnormale productie van borstmelk bij mannen en vrouwen
- overmatig vaginaal bloeden kort na de geboorte (post-partumbloedingen)
- vallen (meestal bij ouderen), abnormale manier van lopen

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

- Ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame** stof in dit middel is duloxetine.
Elke capsule bevat 20 of 40 mg duloxetine (als hydrochloride).

De **andere** stoffen in dit middel zijn:

Capsule inhoud: hypromellose, hypromellose acetaat succinaat, sacharose, suikerbolletjes, talk, titaniumdioxide (E171), triethylcitraat (*Zie het einde van rubriek 2 voor meer informatie over sacharose*).

Capsule wand: gelatine, natriumlaurylsulfaat, titaniumdioxide (E171), indigokarmijn (E132), rood ijzeroxide en geel ijzeroxide, eetbare zwarte inkt.

Eetbare inkt: synthetisch zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol, schellak.

Hoe ziet YENTREVE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

YENTREVE is een harde maagsapresistente capsule.

Elke capsule YENTREVE bevat korrels duloxetine hydrochloride met een deklaag om deze te beschermen tegen maagzuur.

YENTREVE is beschikbaar in twee sterktes: 20 en 40 mg
De capsules van 40 mg zijn oranje en blauw en hebben het opschrift '40 mg' en '9545'.
De capsules van 20 mg zijn blauw en hebben het opschrift '20 mg' en '9544'.

YENTREVE 40 mg is verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 56, 98, 140 en 196 (2 x 98) capsules.
YENTREVE 20 mg is verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 56 en 98 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Fabrikant: Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanje.

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A. Pārstāvniecība Latvijā

Tel: + 371 67364000

PortugalLilly Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Lda

Tel: + 351 21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0)8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.