

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

YENTREVE 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

YENTREVE 40 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

YENTREVE 20 mg

Jedna kapsula obsahuje 20 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

jedna kapsula môže obsahovať až 37 mg sacharózy.

YENTREVE 40 mg

Jedna kapsula obsahuje 40 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

jedna kapsula môže obsahovať až 74 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula.

YENTREVE 20 mg

Nepriehľadné, modré telo s potlačou „20 mg“ a nepriehľadné modré viečko s potlačou „9544“.

YENTREVE 40 mg

Nepriehľadné oranžové telo s potlačou „40 mg“ a nepriehľadné modré viečko s potlačou „9545“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

YENTREVE je indikovaný pre ženy na liečbu stredne závažnej až závažnej stresovej inkontinencie moču (SUI).

YENTREVE je indikovaný u dospelých.

Ďalšie informácie nájdete v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka YENTREVE je 40 mg dvakrát denne bez ohľadu na príjem potravy. Po 2-4 týždňoch liečby sa má stav pacientok prehodnotiť za účelom zistenia úžitku a znášanlivosti tejto liečby. Pre niektoré pacientky môže byť prínosné začať liečbu dávkou 20 mg dvakrát denne v priebehu dvoch týždňov, kým sa dávka zvýši na odporúčanú dávku 40 mg dvakrát denne. Postupné zvyšovanie dávky môže znížiť, aj keď nevylučuje riziko nauzey a závratov.

Avšak o účinnosti YENTREVE 20 mg dvakrát denne sú dostupné len obmedzené údaje.

Účinnosť YENTREVE nebola hodnotená dlhšie ako 3 mesiace v placebom kontrolovaných štúdiách. Úžitok liečby sa má prehodnocovať v pravidelných intervaloch.

Kombinácia YENTREVE s programom tréningu svalstva panvového dna (PFMT) môže byť účinnejšia ako liečba samotná. Odporúča sa zváženie súčasného PFMT.

Porucha funkcie pečene:

YENTREVE sa nesmie podávať ženám s ochorením pečene, ktoré môže vyústiť do poškodenia funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek:

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou dysfunkciou obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min) nie je nutné upravovať dávkovanie. YENTREVE sa nesmie podávať pacientkam so závažným poškodením pečene (klírens kreatinínu <30 ml/min, pozri časť 4.3)

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť duloxetínu na liečbu stresovej inkontinencie moču neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Osobitné skupiny

Staršie pacientky

Pri liečbe starších pacientok sa má postupovať opatrne.

Vysadenie liečby

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu. Pri ukončovaní liečby YENTREVE sa má dávka znižovať postupne aspoň počas jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko vzniku symptómov z vysadenia (pozri časť 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po vysadení liečby objavia neznesiteľné príznaky z vysadenia, je potrebné zväžiť podávanie predtým predpísanej dávky. Neskôr môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale oveľa postupnejšie.

Spôsob podania

Na perorálne požitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ochorenie pečene s následkom poškodenia funkcie pečene (pozri časť 5.2).

YENTREVE sa nemá používať v kombinácii s neselektívnymi, ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy - IMAO (pozri časť 4.5).

YENTREVE sa nemá podávať v kombinácii s inhibítormi CYP1A2 ako sú fluvoxamín, ciprofloxacín alebo enoxacín, pretože kombinácia spôsobuje zvýšenie plazmatických koncentrácií duloxetínu (pozri časť 4.5).

Závažné renálne poškodenie (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.4).

Zahájenie liečby liekom YENTREVE je kontraindikované u pacientok s nekontrolovanou hypertenziou, pretože by mohlo vystaviť pacientky potenciálnemu riziku vzniku hypertenznej krízy (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mánia a záchvaty

Pacientkam, ktoré majú v anamnéze mániu či diagnózu bipolárnej poruchy a/alebo záchvaty, sa má podávať YENTREVE s opatrnosťou.

Sérotonínový syndróm / neuroleptický malígny syndróm

Tak ako pri ostatných sérotonergických látkach, môže sa pri liečbe duloxetínom vyskytnúť sérotonínový syndróm alebo neuroleptický malígny syndróm (NMS), ktorý je potenciálne život ohrozujúcim stavom, najmä pri súčasnom podávaní iných sérotonínových látok (vrátane SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív alebo triptánov), látok, ktoré upravujú metabolizmus sérotonínu ako napr. IMAO alebo antipsychotiká či ďalšie dopamínové antagonisy, ktoré môžu mať vplyv na sérotonergický neurotransmiterový systém (pozri časti 4.3 a 4.5).

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitáciu, halucinácie, kómu), autonómnú nestabilitu (napr. tachykardiu, labilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne aberácie (napr. hyperreflexiu, nekoordináciu) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napr. nauzea, vracanie, hnačka). Sérotonínový syndróm vo svojej najťažšej forme sa môže podobáť NMS, ktorý zahŕňa hypertermiu, svalovú rigiditu, zvýšené hladiny kreatínkinázy v sére, autonómnú nestabilitu s možným rýchlym kolísaním vitálnych znakov a zmenami duševného stavu.

Ak je súčasné podávanie duloxetínu a iných sérotonergických/neuroleptických látok, ktoré môžu ovplyvniť sérotonergické a/alebo dopaminergické neurotransmiterové systémy, klinicky opodstatnené, odporúča sa dôkladné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávok.

Ľubovník bodkovaný

Nežiaduce reakcie sa môžu častejšie vyskytovať v priebehu súčasného užívania YENTREVE a bylinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Mydriáza

Mydriáza bola hlásená v spojení s duloxetínom, preto sa má duloxetín pacientkam so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacientkam s rizikom výskytu akútneho glaukómu s úzkym uhlom predpisovať s opatrnosťou.

Tlak krvi a srdcová frekvencia

U niektorých pacientov bolo užívanie duloxetínu spojené so zvýšeným krvným tlakom a klinicky významnou hypertenziou. Môže to súvisieť s noradrenergickým pôsobením duloxetínu. V súvislosti s duloxetínom boli zaznamenané prípady hypertenznej krízy, hlavne u pacientov s preexistujúcou hypertenziou. Preto sa u pacientov so známou hypertenziou a/alebo iným ochorením srdca odporúča monitorovanie krvného tlaku, najmä počas prvého mesiaca liečby. Pacientom, ktorých zdravotný stav by sa mohol zhoršiť zvýšením srdcovej frekvencie alebo zvýšením krvného tlaku, sa má duloxetín podávať opatrne. Opatrnosť je tiež potrebná, keď sa duloxetín podáva s liekmi, ktoré môžu narušiť jeho metabolizmus (pozri časť 4.5). U pacientov, u ktorých sa vyskytlo trvalé zvýšenie krvného tlaku počas užívania duloxetínu, je potrebné zvážiť buď zníženie dávky alebo postupné vysadenie duloxetínu (pozri časť 4.8). U pacientov s nekontrolovanou hypertenziou sa nemá zahájiť liečba duloxetínom (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok so závažným poškodením funkcie obličiek, ktoré sa podrobujú hemodialýze (klírens kreatinínu <30 ml/min), sa vyskytli zvýšené plazmatické koncentrácie duloxetínu. U pacientok so závažným renálnym poškodením, pozri časť 4.3. Informácie týkajúce sa pacientok s miernou alebo stredne závažnou dysfunkciou obličiek sú uvedené v časti 4.2.

Krvácanie

V súvislosti so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu/noradrenalinu (SNRI), vrátane duloxetínu, boli zaznamenané abnormality spojené s krvácaním, ako sú ekchymóza, purpura a gastrointestinálne

krvácenie. Duloxetín môže zvýšiť riziko popôrodného krvácania (pozri časť 4.6). U pacientok užívajúcich antikoagulanty a/alebo lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (napr.: nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo kyselina acetylsalicylová (ASA)) a u pacientok náchylných na krvácanie sa odporúča postupovať opatrne.

Prerušenie liečby

Pri prerušení liečby je výskyt príznakov z vysadenia častý, hlavne ak je vysadenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce účinky pri náhlom vysadení liečby vyskytovali približne u 44% pacientov liečených YENTREVE a u 24% pacientov užívajúcich placebo.

Riziko príznakov z vysadenia pozorovaných u SSRI a SRNI môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby, dávky a rýchlosti znižovania dávky. Najčastejšie hlásené reakcie sú uvedené v časti 4.8. Zvyčajne sú symptómy slabé alebo mierne, avšak u niektorých pacientov môžu mať závažnejší charakter. Obyčajne sa objavujú v priebehu prvých dvoch dní vysadzovania liečby, ale vzácne boli hlásené takéto príznaky u pacientov, ktorí nedopatrením vynechali dávku. Zvyčajne tieto príznaky vymiznú bez liečby, obyčajne v priebehu 2 týždňov, hoci u niektorých osôb to môže trvať dlhšie (2-3 mesiace alebo viac). Preto sa pri vysadzovaní liečby odporúča postupné znižovanie dávky duloxetínu počas minimálne 2 týždňov, podľa potreby pacienta (pozri časť 4.2).

Hyponatriémia

Pri podávaní YENTREVE bola hlásená hyponatriémia, vrátane prípadov, kedy sérová koncentrácia sodíka bola nižšia ako 110 mmol/l. Hyponatriémia môže byť spôsobená syndrómom neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone, SIADH). Najviac prípadov hyponatriémie bolo hlásených u starších pacientov, najmä ak boli spojené s nedávnou anamnézou alebo s predispozičnými podmienkami k poruche rovnováhy tekutín. U pacientok so zvýšeným rizikom vzniku hyponatriémie ako sú staršie pacientky, pacientky s cirhózou alebo dehydratované pacientky alebo pacientky liečené diuretikami je potrebná opatrnosť.

Depresia, suicidálne myšlienky a správanie

Hoci YENTREVE nie je indikovaný na liečbu depresie, jeho liečivo (duloxetín) existuje aj ako antidepresívum. Depresiu sprevádza vyššie riziko suicidálnych myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva, až kým sa nedostaví významná remisia. Keďže zlepšenie nemusí nastať v priebehu prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacient má byť starostlivo sledovaný, až kým sa toto zlepšenie nedostaví. Je všeobecná klinická skúsenosť, že v skorých fázach zotavovania môže riziko samovraždy vzrásť. Pacienti s anamnézou udalostí spojených so samovraždou alebo tí, ktorí vykazovali významnú mieru suicidálnych myšlienok pred začatím liečby majú vyššie riziko výskytu suicidálnych myšlienok alebo suicidálneho správania a majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií s antidepresívami u psychiatrických ochorení ukázala zvýšené riziko suicidálneho správania u antidepresív v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Počas užívania duloxetínu alebo krátko po jeho vysadení boli zaznamenané prípady výskytu suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania (pozri časť 4.8). Lekári majú pacientov povzbudiť, aby kedykoľvek oznámili akékoľvek znepokojujúce myšlienky alebo pocity alebo príznaky depresie. Ak sa pri liečbe YENTREVE objavia u pacienta príznaky nepokoja alebo depresie je potrebné vyhľadať odbornú lekársku pomoc, keďže depresia je závažná porucha zdravotného stavu. Ak by sa rozhodlo o zahájení farmakoterapie antidepresívami, odporúča sa postupné vysadenie YENTREVE (pozri časť 4.2).

Podávanie deťom a mladistvým mladším ako 18 rokov

YENTREVE sa nemá užívať na liečbu detí a mladistvých mladších ako 18 rokov. V klinických štúdiách bolo u detí a mladistvých liečených antidepresívami častejšie pozorované suicidálne správanie (suicidálne pokusy a suicidálne myšlienky) a hostilita (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť) v porovnaní s tými, ktorým bolo podávané placebo. Ak je aj napriek tomu rozhodnuté o liečbe na základe klinickej potreby, pacientka má byť starostlivo monitorovaná na prítomnosť suicidálnych symptómov. Navyše chýbajú údaje o bezpečnosti dlhodobého podávania u detí a adolescentov týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Lieky obsahujúce duloxetín

Duloxetín sa používa pod rôznymi obchodnými názvami vo viacerých indikáciách (liečba diabetickej neuropatickej bolesti, depresívnej poruchy, generalizovanej úzkostnej poruchy a stresovej inkontinencie moču). Je nutné vyvarovať sa používania viac ako jedného z týchto produktov súčasne.

Hepatitída/zvýšené hepatálne enzýmy

Pri podávaní duloxetínu boli hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane závažných nárastov hladín hepatálnych enzýmov (>10 násobok hornej hranice normy), hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa objavila počas prvých mesiacov liečby. Charakter poškodenia pečene bol prevažne hepatocelulárny. Duloxetín sa má užívať s opatrnosťou u pacientok liečených inými liekmi, ktoré sú spájané s poškodením pečene.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Užívanie duloxetínu je spájané so vznikom akatízie, ktorá sa prejavuje subjektívne nepríjemným alebo trýznivým nepokojom a potrebou pohybovať sa, často sprevádzané neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Najväčšia pravdepodobnosť jej výskytu je v priebehu prvých týždňov liečby. Na pacientov, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, by mohlo mať zvýšenie dávky negatívny dopad.

Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

Sacharóza

YENTREVE tvrdé gastrorezistentné kapsuly obsahujú sacharózu. Pacienti so zriedkavo sa vyskytujúcimi dedičnými ťažkosťami typu intolerancie fruktózy, poruchami vstrebávania glukózy-galaktózy alebo nedostatku sacharázy-izomaltázy tento liek nemajú užívať.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO): z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu duloxetín sa nemá používať v kombinácii s neselektívnymi ireverzibilnými IMAO alebo minimálne 14 dní od ukončenia liečby IMAO. Vychádzajúc z polčasu duloxetínu, liečbu s IMAO je možné začať najskôr 5 dní po vysadení YENTREVE (pozri časť 4.3).

Súčasné užívanie YENTREVE so selektívnymi reverzibilnými IMAO, ako je moklobemid, sa neodporúča (pozri časť 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilným neselektívnym IMAO a nemá sa podávať pacientom užívajúcim YENTREVE (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP1A2: keďže CYP1A2 sa zúčastňuje na metabolizme duloxetínu, súčasné užívanie duloxetínu spolu so silnými inhibítormi CYP1A2 pravdepodobne vedie k zvýšenej koncentrácii duloxetínu. Fluvoxamín (100 mg raz denne) ako silný inhibítor CYP1A2, znížil zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o približne 77 %, pričom 6-násobne vzrástla AUC_{0-t}. YENTREVE sa preto nemá podávať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP1A2 typu fluvoxamínu (pozri časť 4.3).

Lieky s vplyvom na CNS: pri užívaní YENTREVE v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi a látkami, vrátane alkoholu a liekov so sedatívnym účinkom (napr. benzodiazepíny, morfinomimetiká, antipsychotiká, fenobarbital, sedatívne antihistaminiká) sa odporúča postupovať s opatrnosťou.

Sérotonínové látky: sérotonínový syndróm bol zriedkavo hlásený u pacientok, ktoré užívali selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI/SNRI) spolu s látkami, ktoré majú sérotonergické účinky. Opatrnosť sa odporúča v prípade, ak sa YENTREVE užíva súčasne so sérotonergickými látkami, akými sú SSRI, SNRI a tricyklické antidepresíva ako je klomipramín alebo amitriptylín, IMAO, akými sú moklobemid alebo linezolid, s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) či triptánmi, tramadolom, petidínom a tryptofánom (pozri časť 4.4).

Vplyv duloxetínu na iné lieky

Lieky metabolizované CYP1A2: súčasné podávanie duloxetínu (60 mg dvakrát denne) nemalo významný vplyv na farmakokinetiku teofylínu, ktorý je substrátom CYP1A2.

Lieky metabolizované CYP2D6: duloxetín je mierny inhibitor CYP2D6. Keď sa duloxetín v dávke 60 mg dvakrát denne podal súčasne s jednorazovou dávkou dezipramínu (substrát CYP2D6), AUC dezipramínu sa trojnásobne zvýšila. Súčasné podávanie duloxetínu (40 mg dvakrát denne) zvyšuje AUC tolterodínu (2 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave o 71%, nijako však neovplyvňuje farmakokinetiku jeho aktívneho 5-hydroxymetabolitu; úprava dávkovania sa neodporúča. Opatrnosť sa odporúča, ak sa duloxetín podáva spolu s liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne izoenzýmom CYP2D6 (risperidón, tricyklické antidepresíva [TCAs] ako sú nortriptylín, amitriptylín a imipramín), najmä ak majú tieto úzky terapeutický index (ako je flekainid, propafenón a metoprolol).

Perorálne kontraceptíva a iné steroidné látky: výsledky *in vitro* štúdií preukázali, že duloxetín neindukuje katalytickú aktivitu izoenzýmu CYP3A. Špecifické *in vivo* liekové interakčné štúdie sa nevykonali.

Antikoagulancia a antiagregancia: Opatrnosť je potrebná, keď sa duloxetín kombinuje s perorálnymi antikoagulanciami alebo antiagreganciami kvôli možnému zvýšeniu rizika krvácania, ktoré sa pripisuje farmakodynamickej interakcii. Okrem toho sa zaznamenali zvýšené hodnoty INR u pacientov liečených warfarínom, ktorým sa súčasne podával duloxetín. Avšak súčasné podávanie duloxetínu s warfarínom zdravým dobrovoľníkom v ustálenom stave v rámci farmakologického klinického skúšania nemalo za následok klinicky významné zmeny INR oproti počiatočným hodnotám ani zmeny farmakokinetiky R- alebo S- warfarínu.

Vplyv iných liekov na duloxetín

Antacidá a antagonisti H₂ receptorov: súčasné podávanie YENTREVE a antacid obsahujúcich hliníky a horčík či famotidínu nijako významne neovplyvnilo rýchlosť alebo rozsah absorpcie duloxetínu po podaní dávky 40 mg perorálne.

Induktory CYP1A2: Analýzy populačných farmakokinetických štúdií preukázali, že fajčiari mali takmer o 50% nižšie plazmatické koncentrácie duloxetínu ako nefajčiari.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

V štúdiách so zvieratami duloxetín nemal vplyv na mužskú fertilitu a u žien bol vplyv evidentný iba pri dávkach spôsobujúcich materskú toxicitu.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri hladinách systémovej expozície duloxetínu (AUC) nižších ako je maximálna klinická expozícia (pozri časť 5.3).

Dve veľké observačné štúdie (jedna z USA zahŕňajúca 2 500 vystavených duloxetínu počas prvého trimestra a jedna z EÚ zahŕňajúca 1 500 vystavených duloxetínu počas prvého trimestra) nenaznačujú celkové zvýšené riziko závažných vrodených malformácií. Analýza špecifických malformácií, ako sú srdcové malformácie, podáva nepresvedčivé výsledky.

V EÚ štúdii bola expozícia matky duloxetínu počas neskorého tehotenstva (kedykoľvek od 20. týždňa tehotenstva po pôrod) spojená so zvýšeným rizikom predčasného pôrodu (menej ako 2-násobne, čo

zodpovedá približne 6 ďalším predčasným pôrodom na 100 žien liečených duloxetínom v neskorom tehotenstve). Väčšina sa vyskytla medzi 35. a 36. týždňom tehotenstva. Táto asociácia sa v štúdií z USA nepozorovala.

Údaje z observačných štúdií v USA poskytli dôkazy o zvýšenom riziku (menej ako 2-násobné) popôrodného krvácania po expozícii duloxetínu počas posledného mesiaca pred pôrodom.

Epidemiologické údaje naznačujú, že používanie SSRI počas tehotenstva, zvlášť v pokročilom štádiu tehotenstva, môže zvýšiť riziko perzistentnej pľúcnej hypertenzie u novorodencov (PPHN). Hoci žiadna štúdia nesledovala súvislosť medzi PPHN a liečbou SNRI, toto potenciálne riziko sa nedá vylúčiť pri duloxetíne, berúc do úvahy podobný mechanizmus účinku (inhibícia spätného vychytávania sérotonínu).

Podobne ako u iných sérotonergických liekoch sa u novorodenca môžu objaviť symptómy z prerušenia liečby, keď matka užívala duloxetín krátko pred pôrodom. Symptómy z vysadenia pozorované pri duloxetíne môžu zahŕňať hypotóniu, tras, nepokoj, problémy s príjmom potravy, ťažkosti s dýchaním a kŕče. Väčšina prípadov sa vyskytla buď pri pôrode alebo niekoľko dní po pôrode.

YENTREVE sa má užívať počas gravidity len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko pre plod. Ženy treba poučiť, aby oznámili svojmu lekárovi, ak otehotnejú alebo plánujú otehotnieť počas liečby.

Laktácia

Duloxetín je veľmi málo vylučovaný do materského mlieka vychádzajúc zo štúdie so 6 dojčiacimi ženami, ktoré nedojčili svoje deti. Odhadovaná denná dávka u dojčat'a v mg/kg je približne 0,14% dávky podanej matke (pozri časť 5.2). Keďže nie je známa bezpečnosť podávania duloxetínu u dojčiat, YENTREVE je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. YENTREVE môže súvisieť s útlmom a závratom. Pacienti sa majú poučiť, že v prípade, ak sa u nich objaví útlm alebo závrat, majú sa vyvarovať potenciálne nebezpečných úloh, akými sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami u pacientok liečených YENTREVE v klinických štúdiách SUI a ostatných porúch funkcie dolných močových ciest boli nauzea, sucho v ústach, únava a zápcha. Analýza údajov zo štyroch 12-týždňových, placebom kontrolovaných klinických štúdií s pacientkami trpiacimi SUI, zahŕňajúcich 958 pacientok liečených duloxetínom a 955 pacientok liečených placebom ukázala, že nástup uvádzaných nežiaducich udalostí sa zvyčajne objavoval počas prvého týždňa liečby. Väčšina z najčastejšie sa vyskytujúcich nežiaducich udalostí však bola mierna či stredne závažná a do 30 dní odznela (napr. nevoľnosť).

b. Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný zo spontánných hlásení a v placebom kontrolovaných klinických štúdiách

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno určiť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Infekcie a nákazy</i>					
		Laryngitída			
<i>Poruchy imunitného systému</i>					
		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakcia		
<i>Poruchy endokrinného systému</i>					
		Hypotyreóza			
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>					
	Pokles chuti do jedla	Dehydratácia	Hyperglykémia (hlásená hlavne u pacientov s diabetom) Hyponatriémia SIADH ⁶		
<i>Psychické poruchy</i>					
	Nespavosť Agitácia Pokles libida Úzkosť Porucha spánku	Škrípanie zubami Dezorientácia Apatia Abnormálny orgazmus Abnormálne sny	Samovražedné správanie ^{5, 6} Samovražedné myšlienky ^{5, 7} Mánia ⁶ Halucinácie Agresia a hnev ^{4, 6}		
<i>Poruchy nervového systému</i>					
	Bolesť hlavy Závrat Spavosť Parestézia Tras Letargia	Nervozita Porucha pozornosti Porucha chuti Znížená kvalita spánku	Sérotonínový syndróm ⁶ Kŕče ¹ Myoklónia Akatízia ⁶ Psychomotorický nepokoj ⁶ Extrapiramídové symptómy ⁶ Dyskinéza Syndróm nepokojných nôh		
<i>Poruchy oka</i>					
	Nejasné videnie	Mydriáza Zhoršenie zraku Suché oči	Glaukóm		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Vertigo	Tinitus ¹ Bolesť ucha			
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>					
		Palpitácie Tachykardia	Supraventrikulárna arytmia, hlavne atriálna fibrilácia ⁶		Stresová kardiomyopatia (kardiomyopatia Takotsubo)
<i>Poruchy ciev</i>					
	Hypertenzia ^{3, 7} Sčervenanie	Synkopa ² Zvýšený krvný tlak ³	Hypertenzná kríza ³ Ortostatická hypotenzia ²		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
			Chlad periférnej časti končatín		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>					
		Zívanie	Zvieranie hrdla Epistaxa Intersticiálna choroba pľúc ¹⁰ Eozinofilná pneumónia ⁶		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>					
Nauzea Sucho v ústach Zápcha	Hnačka Bolesť brucha Vracanie Dyspepsia	Gastrointestinálne krvácanie ⁷ Gastroenteritída Stomatitída Grganie Gastritída Dysfágia Plynatosť Zápach dychu	Hematochézia Mikroskopická kolitída ⁹		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					
		Hepatitída ³ Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akútne poškodenie pečene	Zlyhanie pečene ⁶ Žltáčka ⁶		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					
	Zvýšené potenie	Vyrážka Nočné potenie Urtikária Kontaktná dermatitída Studený pot Zvýšený sklon k tvorbe modrín	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁶ Angioneurotický edém ⁶ Fotosenzitívne reakcie	Kožná vaskulitída	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					
		Bolesť svalov a kostí Napätie svalov Svalový kŕč Trizmus	Zášklby svalov		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>					
		Močenie s oneskoreným štartom Dyzúria Noktúria Polakizúria Abnormálny zápach moču	Zadržiavanie moču ⁶ Polyúria Slabý prúd moču		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>					
		Gynekologické krvácanie Menopauzálné symptómy	Poruchy menštruácie Galaktorea Hyperprolaktinémia Popôrodné krvácanie ⁶		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>					
Únava	Asténia Zimnica	Bolesť v hrudi ⁷ Pády ⁸ Neobvyklé pocity Pocit chladu Smäd Malátnosť Pocit tepla	Porucha chôdze		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>					
		Pokles hmotnosti Nárast hmotnosti Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi	Zvýšená hladina draslíka v krvi		

¹ Boli hlásené tiež prípady kŕčov a tinitu po skončení liečby.

² Hlavne na začiatku liečby boli hlásené prípady ortostatickej hypotenzie a synkopy.

³ Pozri časť 4.4

⁴ Boli hlásené prípady agresie a hnevu hlavne na začiatku liečby alebo po skončení liečby.

⁵ Boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania počas liečby duloxetínom alebo v krátkom čase po skončení liečby (pozri časť 4.4).

⁶ Odhadovaná frekvencia na základe post-marketingového sledovania nežiaducich reakcií, ktoré neboli pozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach.

⁷ Nie je štatisticky významný rozdiel oproti placebo.

⁸ Pády boli častejšie u starších pacientov (>65 rokov).

⁹ Odhadovaná frekvencia na základe údajov zo všetkých klinických skúšaní.

¹⁰ Odhadovaná frekvencia na základe údajov z placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vysadenie duloxetínu (hlavne náhle) vedie často k vzniku príznakov z vysadenia. Najčastejšie sú hlásené tieto príznaky: závrat, senzorické poruchy (vrátane parestézie alebo vnemov ako pri elektrickom šoku, nŕmã v hlave), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), únava, ospalosť, agitovanosť alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tras, bolesť hlavy, myalgia, podráždenosť, hnačka a zvýšené potenie.

Zvyčajne sú tieto reakcie, v prípade SSRI a SNRI, slabé až mierne a samé odznejú, avšak u niektorých pacientov môžu byť vážne a/alebo dlhšieho trvania. Preto sa odporúča, ak nie je liečba duloxetínom ďalej potrebná, postupné vysadenie liečby znižovaním dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Srdcovou frekvenciou korigovaný QT interval u pacientok liečených duloxetínom sa nijako neodlišoval od hodnôt zistených u pacientok liečených placebom. Nezaznamenali sa žiadne klinicky

významné rozdiely medzi hodnotami QT, PR, QRS alebo QTcB u pacientok liečených duloxetínom alebo placebom.

V 12-týždňovej akútnej fáze troch klinických štúdií s duloxetínom u pacientov trpiacich diabetickou neuropatickou bolesťou došlo u pacientov liečených duloxetínom k miernemu, avšak štatisticky významnému zvýšeniu hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA_{1c} boli stabilné aj u pacientov liečených duloxetínom aj u pacientov s placebom. V pokračovacej fáze týchto štúdií, ktorá trvala až 52 týždňov, sa objavilo v oboch skupinách pacientov zvýšenie hodnoty HbA_{1c}, pričom priemerné zvýšenie bolo o 0,3% vyššie v skupine pacientov liečených duloxetínom. Zaznamenalo sa tiež mierne zvýšenie glukózy v krvi nalačno a celkového cholesterolu u pacientov liečených duloxetínom, pričom tieto laboratórne testy v kontrolnej skupine ukázali mierny pokles.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V*](#).

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa prípady predávkovania duloxetínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi, v dávke 5 400 mg. Vyskytlo sa i niekoľko prípadov úmrtia, najmä pri predávkovaní kombináciou liekov, ale aj pri predávkovaní samotným duloxetínom v dávke približne 1000 mg. Príznaky a symptómy predávkovania (samotným duloxetínom alebo v kombinácii s inými liekmi) zahŕňajú somnolenciu, kómu, sérotonínový syndróm, záchvaty, vracanie a tachykardiu.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum duloxetínu, ale ak sa vyskytne sérotonínový syndróm, má sa zvážiť špecifická liečba (ako je cyproheptadín a/alebo kontrola teploty). Má sa zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest. Zároveň sa odporúča monitorovať funkciu srdca a vitálne funkcie, spolu s náležitými symptomatickými a podpornými opatreniami. Výplach žalúdka sa môže indikovať, ak je prevedený ihneď po požití alebo u symptomatických pacientok. Aktívne uhlie môže byť prospešné na obmedzenie absorpcie. Duloxetín má rozsiahly distribučný objem a je nepravdepodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfúzia či plazmaferéza mohli byť prospešné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva. ATC kód: N06AX21

Mechanizmus účinku

Duloxetín je kombinovaný inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (5-HT) a noradrenalínu (NA). V malej miere inhibuje spätné vychytávanie dopamínu bez významnej afinity k histamínovým, dopaminergickým, cholinergickým a adrenergickým receptorom.

Farmakodynamické účinky

Zvýšené hladiny 5-HT a NE v krížovej mieche viedli v štúdiách na zvieratách k zvýšenému svalovému tonusu močovej rúry prostredníctvom zvýšenej stimulácie priečne pruhovaného svalu zvierača močovej rúry pudendálnym nervom, výhradne počas fázy zadržiavania moču. Podobný mechanizmus vedie u žien k silnejšiemu uzatvoreniu močovej rúry počas fázy zadržiavania moču fyzickým tlakom, čím možno vysvetliť účinnosť duloxetínu v liečbe žien trpiacich SUI.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť duloxetínu v dávke 40 mg dvakrát denne v liečbe SUI bola stanovená v štyroch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách, v rámci ktorých bolo z 1 913 žien (vo veku 22 až 83 rokov) so SUI 958 náhodne zaradených do programu liečby duloxetínom a 955 do programu liečby

placebom. Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli Frekvencia výskytu epizód inkontinencie (Incontinence Episode Frequency (IEF) stanovená na základe denníkových záznamov a skóre špecifického dotazníka pre zisťovanie kvality života u pacientok trpiacich inkontinenciou (Incontinence Specific Quality of Life Questionnaire (I-QOL).

Frekvencia výskytu epizód inkontinencie (Incontinence Episode Frequency – IEF): vo všetkých štyroch štúdiách skupina liečená duloxetínom zaznamenala 50% alebo viac mediánový pokles IEF v porovnaní s 33% v placebom kontrolovanej skupine. Rozdiely sa pozorovali pri každej návšteve po 4 týždňoch (duloxetín 54% a placebo 22%), po 8 týždňoch (52% a 29%) a po 12 týždňoch (52% a 33%) liečby.

V doplnkovej štúdii zameranej výlučne na pacientky so závažnou SUI, bola kompletná odpoveď na liečbu duloxetínom dosiahnutá do 2 týždňov.

Účinnosť YENTREVE nebola hodnotená dlhšie ako 3 mesiace v placebom kontrolovaných štúdiách. Klinický prínos YENTREVE v porovnaní s placebom sa nepreukázal u žien s miernou SUI, ktoré boli v randomizovaných štúdiách definované ako tie s IEF < 14 za týždeň. U týchto žien nevykazuje YENTREVE vyššiu účinnosť v porovnaní s konzervatívnejšími behaviorálnymi krokmi.

Kvalita života: Skóre dotazníka kvality života pri inkontinencii (I-QOL - Incontinence Quality of Life) sa významne zlepšilo v skupine pacientok liečených duloxetínom v porovnaní so skupinou liečenou placebom (9,2 oproti 5,9 v zlepšení skóre, $p < 0,001$). Podľa globálnej stupnice zlepšenia (Patient Global Improvement - PGI) považovalo svoje symptómy stresovej inkontinencie moču za zlepšené významne viac žien liečených duloxetínom v porovnaní s tými ženami, ktoré dostávali placebo (64,6% oproti 50,1%, $p < 0,001$).

YENTREVE a absolvovaná operačná liečba na zabezpečenie kontinencie moču: na základe obmedzených údajov možno predpokladať, že prínos YENTREVE nie je menší u pacientok, ktoré predtým podstúpili operáciu na zabezpečenie kontinencie.

YENTREVE a tréning svalstva panvového dna (Pelvic Floor Muscle Training (PFMT)): počas 12-týždňovej, zaslepanej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie preukázal YENTREVE väčšie poklesy ukazovateľa IEF a to tak v porovnaní s liečbou placebom ako aj so samotným PFMT. Kombinovaná terapia (duloxetín + PFMT) preukázala výraznejšie zlepšenie oboch ukazovateľov – množstva použitých hygienických vložiek i pre toto ochorenie špecifických ukazovateľov kvality života – ako liečba samotným YENTREVE či samotný tréning svalstva panvového dna (PFMT).

Dojčiace matky: Dispozícia duloxetínu bola skúmaná u 6 dojčiacich žien, ktoré boli minimálne 12 týždňov po pôrode. Duloxetín je detekovateľný v materskom mlieku a rovnovážne koncentrácie v materskom mlieku tvoria asi jednu štvrtinu plazmatickej koncentrácie. Množstvo duloxetínu v materskom mlieku je približne 7 µg/deň pri dávkovaní 40 mg 2x denne. Laktácia neovplyvňovala farmakokinetiku duloxetínu.

Deti a dospelávajúci

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre YENTTREVE s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelávajúcich v liečbe stresovej inkontinencie moču. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetín sa podáva ako samostatný enantiomér. Duloxetín je extenzívne metabolizovaný prostredníctvom oxidatívnych enzýmov (CYP1A2 a polymorfný CYP2D6) a následne konjugáciou. Farmakokinetika duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (všeobecne 50-60%), na ktorej sa čiastočne podieľa pohlavie, vek, fajčenie a úroveň metabolizmu CYP2D6.

Absorpcia: Duloxetín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva, pričom k maximálnej koncentrácii (C_{max}) dochádza 6 hodín po podaní dávky. Absolútna perorálna biologická dostupnosť duloxetínu je

32% až 80% (priemer 50%; N=8 osôb). Potrava predlžuje čas potrebný na dosiahnutie najvyššej koncentrácie zo 6 na 10 hodín a okrajovo znižuje rozsah absorpcie (priemerne o 11%).

Distribúcia: Duloxetín sa približne z 96% viaže na ľudské plazmatické proteíny. Duloxetín sa viaže tak na albumín ako i na α 1-kyslý-glykoproteín. Poškodenie funkcie obličiek či pečene neovplyvňuje väzbu na proteíny.

Biotransformácia: Duloxetín sa extenzívne metabolizuje a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým močom. Tak CYP2D6 ako aj CYP1A2 katalyzujú tvorbu dvoch hlavných metabolitov: glukuronidového konjugátu 4-hydroxyduloxetínu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy 6-metoxyduloxetínu. Na základe *in vitro* štúdií možno považovať cirkulujúce metabolity duloxetínu za farmakologicky neaktívne. Farmakokinetika duloxetínu u pacientok, ktoré sú slabými metabolizátormi CYP2D6, nebola špecificky sledovaná. Na základe obmedzených údajov možno predpokladať, že plazmatické hladiny duloxetínu sú u týchto pacientok vyššie.

Eliminácia: Eliminačný polčas duloxetínu po perorálnom podaní sa pohybuje v rozsahu od 8 do 17 hodín (priemerne 12 hodín). Plazmatický klírens duloxetínu sa po intravenóznom podaní pohybuje v rozpätí 22 l/h až 46 l/h (priemerne 36 l/h). Zjavný plazmatický klírens duloxetínu po perorálnom podaní sa pohybuje od 33 do 261 l/h (priemerne 101 l/h).

Špeciálne skupiny pacientov:

Vek: farmakokinetické rozdiely boli zisťované medzi mladšími a staršími ženami (≥ 65 rokov) (u starších pacientok bola zvýšená hodnota AUC približne o 25% a polčas predĺžený približne o 25%), ich veľkosť však nie je taká, aby bolo nutné upravovať dávku.

Porucha funkcie obličiek: pacientky s koncovým štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease (ESRD)) podrobujúce sa dialýze mali oproti zdravým osobám dvakrát vyššie hodnoty C_{max} a AUC duloxetínu. Dostupné farmakokinetické údaje o duloxetíne u pacientok s miernym až stredne závažným poškodením funkcie obličiek sú len obmedzené.

Nedostatočnosť pečene: stredne závažná porucha pečene (Child Pugh trieda B) ovplyvňovala farmakokinetiku duloxetínu. V porovnaní so zdravými osobami, u pacientok so stredne závažnou poruchou pečene bol zistený zjavný plazmatický klírens duloxetínu o 79% nižší, terminálny polčas 2,3 krát dlhší a AUC 3,7 krát väčšie. U pacientok s miernou až stredne závažnou nedostatočnosťou pečene nebola sledovaná farmakokinetika duloxetínu a jeho metabolitov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Duloxetín nebol genotoxický v rámci štandardnej série testov a u potkanov nebol ani karcinogénny. V štúdiu na karcinogenicitu boli v pečeni potkanov pozorované multijadrové bunky bez prítomnosti iných histopatologických zmien. Mechanizmus a klinický význam tohto javu nie je známy.

U samíc myši, ktoré užívali duloxetín počas dvoch rokov, bol pozorovaný zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov iba pri vysokých dávkach (144 mg/kg/deň), tieto však boli považované za sekundárne následky indukcie mikrozomálnych hepatálnych enzýmov. Nie je známe, či sú tieto údaje získané pozorovaním myši, relevantné pre ľudí. U samíc potkanov, ktorým bol podávaný duloxetín pred a počas párenia a skorého štádia gravidity, bol zaznamenaný pokles príjmu materskej potravy a telesnej hmotnosti, poruchy estrálneho cyklu, pokles indexu živonarodeného a žijúceho potomstva a retardáciu rastu potomstva pri hladinách systémovej expozície odhadovaných väčšinou ako maximálna klinická expozícia (AUC). V štúdiu na embryotoxicitu u králikov bola pri nižších hladinách systémovej expozície ako je maximálna klinická expozícia (AUC) zaznamenaná vyššia frekvencia výskytu kostrových a kardiovaskulárnych malformácií. Žiadne malformácie neboli zaznamenané v inej štúdiu testujúcej vyššiu dávku odlišnej soli duloxetínu. V štúdiu pre/postnatálnej toxicity u potkanov indukoval duloxetín nežiaduce účinky na správanie potomstva pri nižších hladinách systémovej expozície ako je maximálna klinická expozícia (AUC).

Štúdie s mláďatami potkanov ukázali prechodné účinky v neurobehaviorálnej oblasti, taktiež signifikantné zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy, indukciu hepatálnych enzýmov a hepatocelulárnu vakuolizáciu pri dávkach 45mg/kg/deň. Všeobecný profil toxicity duloxetínu u mláďat potkanov bol podobný s tým u dospelých potkanov. Výška dávky, ktorá nevyvoláva nežiaduce účinky, bola stanovená na 20 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Hypromelóza

Acetosukcinát hypromelózy

Sacharóza

Zrnený cukor

Mastenec

Oxid titaničitý (E 171)

Trietylcitrát

Obal kapsuly:

YENTREVE 20 mg

Želatína

Laurylsíran sodný

Oxid titaničitý (E 171)

Indigokarmín (E 132)

Potravinársky čierny atrament

Potravinársky atrament:

Syntetický čierny oxid železitý (E 172)

Propylénglykol

Šelak

YENTREVE 40 mg

Želatína

Laurylsíran sodný

Oxid titaničitý (E 171)

Indigokarmín (E 132)

Červený oxid železitý (E 172)

Žltý oxid železitý (E 172)

Potravinársky čierny atrament

Potravinársky atrament:

Syntetický čierny oxid železitý (E 172)

Propylénglykol

Šelak

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), polyetylénu (PE) a polychlorotrifluoroetylénu (PCTFE), zapečatené hliníkovou fóliou.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg je dostupný v baleniach po 28, 56 a 98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg je dostupný v baleniach po 28, 56, 98 a 140 tvrdých gastrorezistentných kapsúl a v multibalení obsahujúcom 196 (2 balenia po 98) tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. augusta 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. júna 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PAPIEROVÁ ŠKATUĽA S 40 MG TVRDÝMI GASTROREZISTENTNÝMI KAPSULAMI****1. NÁZOV LIEKU**

YENTREVE 40 mg, tvrdé gastrorezistentné kapsuly.
duloxetín

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 40 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu.
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl
140 tvrdých gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu proti vlhkosti. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/04/280/002 (28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl)
EU/1/04/280/003 (56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl)
EU/1/04/280/004 (98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl)
EU/1/04/280/005 (140 tvrdých gastrorezistentných kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

YENTREVE 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**MULTIBALENIE VNÚTORNÁ PAPIEROVÁ ŠKATUĽA PRE 40 MG TVRDÉ GASTROREZISTENTNÉ KAPSULY (BEZ BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

YENTREVE 40 mg, tvrdé gastrorezistentné kapsuly.
duloxetín

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 40 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu.
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.
Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu proti vlhkosti. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/04/280/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

YENTREVE 40 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**MULTIBALENIE VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUĽA PRE 40 MG TVRDÉ
GASTROREZISTENTNÉ KAPSULY (VRÁTANE BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

YENTREVE 40 mg, tvrdé gastrorezistentné kapsuly.
duloxetín

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 40 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu.
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 196 (2 balenia po 98) tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu proti vlhkosti. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/04/280/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

YENTREVE 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH (40 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly)
--

1. NÁZOV LIEKU

YENTREVE 40 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
duloxetín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Lilly

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA PRE 20 MG TVRDÉ GASTROREZISTENTNÉ KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

YENTREVE 20 mg, tvrdé gastrorezistentné kapsuly.
duloxetín

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 20 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu.
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.
28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.
98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu proti vlhkosti. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/04/280/001 (56 tvrdých gastrorezistentných kapsúl)

EU/1/04/280/007 (28 tvrdých gastrorezistentných kapsúl)

EU/1/04/280/008 (98 tvrdých gastrorezistentných kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

YENTREVE 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH (20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly)
--

1. NÁZOV LIEKU

YENTREVE 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
duloxetín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Lilly

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

YENTREVE 40 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

YENTREVE 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

duloxetíniumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je YENTREVE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete YENTREVE
3. Ako užívať YENTREVE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať YENTREVE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je YENTREVE a na čo sa používa

YENTREVE obsahuje liečivo duloxetín. YENTREVE zvyšuje hladinu sérotonínu a noradrenalínu v nervovom systéme.

YENTREVE sa podáva vnútorne cez ústa na liečbu stresovej inkontinencie moču (SUI) u žien.

Stresová inkontinencia moču je stav, pri ktorom trpia pacientky mimovoľným únikom moču pri fyzickej námahe alebo iných aktivitách ako sú smiech, kašeľ, kýchanie, dvíhanie bremien či cvičenie.

Predpokladá sa, že YENTREVE pôsobí tak, že posilňuje sval, ktorý zabezpečuje zadržiavanie moču, keď sa smejete, kýchate alebo sa venujete iným fyzickým aktivitám.

Účinnosť YENTREVE sa zosilňuje kombináciou s programom tréningu svalstva panvového dna (PFMT).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete YENTREVE

Neužívajte YENTREVE keď

- ste alergická na duloxetín alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- máte ochorenie pečene
- máte vážne poškodené obličky
- užívate alebo ste v priebehu posledných 14 dní užili iný liek, známy ako inhibítor monoaminoxidázy (IMAO) (pozri časť: „Iné lieky a YENTREVE“).
- užívate fluvoxamín, ktorý sa zvyčajne užíva na liečbu depresie, ciprofloxacín alebo enoxacín, ktoré sa užívajú na liečbu niektorých infekcií.

Ak máte vysoký krvný tlak alebo choré srdce, oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár Vám povie, či máte užívať YENTREVE.

Upozornenia a opatrenia

Nasledujú dôvody, prečo by YENTREVE mohol byť pre vás nevhodný. Predtým, ako začnete užívať YENTREVE, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- užívate lieky na liečbu depresie (pozri časť „Iné lieky a YENTREVE“)
- užívate ľubovník bodkovaný, bylinný prípravok (*Hypericum perforatum*)
- máte choré obličky
- ste mali záchvaty
- ste v minulosti trpeli mániou
- trpíte bipolárnou poruchou
- máte problémy s očami, napr. niektorý typ zeleného zákalu (zvýšený vnútroočný tlak)
- trpíte krvácanými poruchami (sklon k tvorbe podliatin), najmä ak ste tehotná (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“)
- je u Vás riziko nízkej hladiny sodíka (napríklad ak užívate diuretiká - tablety na odvodnenie, najmä ak ste starší)
- ste v súčasnej dobe liečený iným liekom, ktorý môže spôsobiť poškodenie pečene
- užívate iné lieky obsahujúce duloxetín (pozri „Iné lieky a YENTREVE“)

YENTREVE môže vyvolať nepokoj alebo neschopnosť pokojne sedieť alebo stáť. Ak sa Vám to stane, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Tiež povedzte svojmu lekárovi:

ak sa u vás vyskytnú prejavy a príznaky nepokoja, halucinácie, strata koordinácie, rýchly tlkot srdca, zvýšená telesná teplota, rýchle zmeny krvného tlaku, hyperaktívne reflexy, hnačka, kóma, nevoľnosť, vracanie, pretože to môžu byť príznaky serotonínového syndrómu.

Vo svojej najťažšej forme sa serotonínový syndróm môže podobat' neuroleptickému malígnemu syndrómu (NMS). Prejavy a príznaky NMS môžu zahŕňať kombináciu horúčky, rýchleho tlkotu srdca, potenia, závažnej svalovej stuhnutosti, zmätenosti, zvýšených svalových enzýmov (stanovených krvným testom).

Lieky ako YENTREVE (takzvané SSRI/SNRI) môžu vyvolať príznaky poruchy sexuálnej funkcie (pozri časť 4). V niektorých prípadoch tieto príznaky pokračovali aj po zastavení liečby.

Myšlienky na samovraždu a zhoršenie depresie alebo úzkostnej poruchy

Hoci YENTREVE nie je indikovaný na liečbu depresie, jeho liečivo (duloxetín) sa používa na liečbu depresie. Ak máte depresiu a/alebo máte úzkostnú poruchu, môžu sa u Vás niekedy objaviť myšlienky na sebapoškodzovanie alebo samovraždu. Ich výskyt sa môže zvýšiť na začiatku prvej liečby antidepresívom, pretože tieto lieky účinkujú až po nejakom čase, zvyčajne po dvoch týždňoch, niekedy aj neskôr.

Pravdepodobnosť ich výskytu je vyššia ak ste:

- mali predtým myšlienky na samovraždu alebo sebapoškodzovanie.
- mladý dospelý človek. Informácie z klinických štúdií preukázali zvýšené riziko samovražedného správania u dospelých do 25 rokov s psychickými poruchami, ktorí boli liečení antidepresívom.

Ak sa u Vás vyskytnú kedykoľvek myšlienky na sebapoškodzovanie alebo samovraždu, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo nemocnicu.

Možno by bolo užitočné povedať Vaším príbuzným alebo blízkym priateľom, že máte depresiu alebo úzkostnú poruchu a požiadať ich, aby si prečítali túto písomnú informáciu. Môžete ich požiadať, aby Vám povedali, keď sa im bude zdať, že sa Vaša depresia alebo úzkosť zhoršuje alebo zistia zmeny vo Vašom správaní.

Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov

YENTREVE sa nesmie užívať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Tiež by ste mali vedieť, že u pacientov mladších ako 18 rokov užívajúcich lieky z tejto skupiny je zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako sú pokus o samovraždu, rozmyšľanie o samovražde a nepriateľský postoj (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť). Tiež ešte neboli u tejto vekovej skupiny zistené účinky

dlhodobého podávania YENTREVE na bezpečnosť týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Iné lieky a YENTREVE

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Hlavná zložka YENTREVE, duloxetín, sa používa aj v iných liekoch na iné ochorenia:

- diabetická neuropatická bolesť, depresia, úzkosť a inkontinencia moču

Je nutné vyvarovať sa používania viac ako jedného z týchto liekov súčasne. Overte si u svojho lekára, či už užívate iné lieky obsahujúce duloxetín.

O tom, či môžete užívať YENTREVE spolu s inými liekmi, má rozhodnúť váš lekár. **Bez toho, že by ste sa informovali u svojho lekára, nezačínajte ani neprestávajte užívať ktorýkoľvek liek, vrátane voľne dostupných liekov či rastlinných liečiv.**

Mali by ste oznámiť svojmu lekárovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO): YENTREVE sa nemá užívať ak užívate alebo ste (v priebehu posledných 14 dní) užívali antidepresívny liek nazývaný inhibítor monoaminoxidázy (IMAO). Medzi IMAO patria napríklad moklobemid (antidepresívum) a linezolid (antibiotikum). Užívanie niektorého IMAO spolu s mnohými liekmi na lekárske predpis, vrátane YENTREVE, môže vyvolať vážne či dokonca život ohrozujúce vedľajšie účinky. Ak ste prestali užívať niektorý IMAO, minimálne 14 dní musíte počkať, kým budete môcť začať užívať YENTREVE. Zároveň, ak ste prestali užívať YENTREVE, musíte počkať minimálne 5 dní predtým než začnete užívať niektorý IMAO.

Lieky, ktoré spôsobujú ospalosť: patria sem lieky predpísané Vaším lekárom vrátane benzodiazepínov, silných liekov proti bolesti, antipsychotík, fenobarbitalu a sedatívnych antihistaminík).

Lieky, ktoré zvyšujú hladinu sérotonínu: triptány, tramadol, tryptofán, SSRI (ako sú paroxetín a fluoxetín), SNRI (ako je venlafaxín), tricyklické antidepresíva (ako sú klomipramín, amitriptylín), petidín, ľubovník bodkovaný a IMAO (ako sú moklobemid a linezolid). Tieto lieky zvyšujú riziko vzniku vedľajších účinkov; ak sa u vás pri užívaní týchto liekov spolu s YENTREVE prejavia akékoľvek nezvyčajné symptómy, mali by ste vyhľadať svojho lekára.

Perorálne antikoagulanty alebo protidoštičkové látky: lieky na zriedenie krvi alebo na predchádzanie tvorbe krvných zrazenín. Tieto lieky by mohli zvýšiť riziko krvácania.

YENTREVE a jedlo, nápoje a alkohol

YENTREVE je možné užívať s jedlom alebo bez jedla. Kým užívate YENTREVE, požívajte alkohol s mimoriadnou opatnosťou.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek..

- Oznámte svojmu lekárovi, ak otehotníte alebo plánujete otehotnieť počas užívania YENTREVE. YENTREVE môžete užívať len v prípade, že ste s lekárom prebrali možné prínosy a možné riziká pre Vaše nenarodené dieťa.
- Uistite sa, že Vaša pôrodná asistentka a/alebo lekár vedia, že užívate YENTREVE. Užívanie podobných liekov (SSRI) v tehotenstve môže zvýšiť riziko závažného stavu u dojčiat, ktorý sa nazýva pretrvávajúca pľúcna hypertenzia novorodencov (PPHN), ktorý spôsobuje, že bábätko rýchlejšie dýcha a má modrastú farbu. Tieto príznaky zvyčajne začnú v priebehu prvých 24 hodín po narodení. Ak sa to stane vášmu bábätku, kontaktujte ihneď svoju pôrodnú asistentku a/alebo lekára.

- Ak užívate YENTREVE na konci svojho tehotenstva, môžu sa u vášho bábätka po narodení objaviť isté príznaky. Tieto sa zvyčajne objavajú pri narodení alebo v priebehu niekoľkých dní po narodení. Medzi takéto príznaky patria napríklad ochabnuté svaly, triaška, nepokoj, problémy s kŕmením, ťažkosti s dýchaním a kŕče. Ak má Vaše bábätko akýkoľvek z týchto príznakov po narodení, alebo máte obavy o jeho zdravie, kontaktujte svojho lekára alebo pôrodnú asistentku, ktorí Vám budú vedieť poradiť.
- Ak užívate YENTREVE na konci svojho tehotenstva, je tam zvýšené riziko nadmerného pošvového krvácania krátko po pôrode, najmä ak ste v minulosti mali krvácavé príhody. Ošetrojúci lekár alebo pôrodná asistentka by mali vedieť, že užívate duloxetín, aby vám mohli poradiť
- Dostupné údaje o použití YENTREVE počas prvého trimestra tehotenstva nepreukázali vo všeobecnosti zvýšené riziko celkových vrodených chýb u dieťaťa. Ak sa YENTREVE užíva v druhej polovici tehotenstva, môže existovať zvýšené riziko, že sa dieťa narodí skôr (6 ďalších predčasne narodených detí na každých 100 žien, ktoré užívajú YENTREVE v druhej polovici tehotenstva), väčšinou medzi 35. a 36. týždňom tehotenstva.
- Označte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Užívanie YENTREVE počas dojčenia sa neodporúča. Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje, kým nezistíte, ako na vás YENTREVE pôsobí.

YENTREVE obsahuje sacharózu

YENTREVE obsahuje **sacharózu**. Ak Vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektorý druh cukru, kontaktujte ho pred podaním tohto lieku.

YENTREVE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať YENTREVE

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

YENTREVE je určený na vnútorné použitie. Kapsula sa má prehltnúť celá a zapíť vodou.

Odporúčaná dávka YENTREVE je 40 mg dvakrát denne (ráno a neskoro poobede/večer). váš lekár môže rozhodnúť o začatí liečby jednou 20 mg kapsulou dvakrát denne v priebehu dvoch týždňov, predtým ako Vám zvýši dávku na 40 mg dvakrát denne.

Ako pomôcka, aby ste nezabudli užiť YENTREVE, je ľahšie užívať ho každý deň v rovnakom čase.

Bez konzultácie s lekárom neprestávajúce YENTREVE užívať, ani si nemeňte svoju dávku. Aby ste sa cítili lepšie, je potrebné správne liečiť vašu poruchu. Ak sa nelieči, vaše ochorenie nemusí ustúpiť a váš stav sa môže zhoršiť a bude náročnejšie ho liečiť.

Ak užijete viac YENTREVE, ako máte

Ak ste užili väčšie množstvo YENTREVE ako Vám predpísal váš lekár, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Medzi znaky predávkovania patria ospalosť, kóma, sérotonínový syndróm

(zriedkavá reakcia, ktorá môže spôsobiť pocity veľkého šťastia, ospalosti, ťažkopádnosť, nepokoj, pocit opitosti, horúčku, potenie alebo stuhnutie svalov), záchvaty, vracanie a búšenie srdca

Ak zabudnete užiť YENTREVE

Ak ste zabudli užiť dávku, urobte tak hneď, ako si na to spomeniete. Avšak, ak sa tak stalo v čase, keď máte užiť svoju ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli a vezmite si iba jednotlivú dávku, ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Neužite väčšie množstvo YENTREVE ako Vám bolo predpísané na jeden deň.

Ak prestanete užívať YENTREVE

NEPRESTÁVAJTE užívať kapsuly, ak tak nenariadil váš lekár, aj keď sa cítite lepšie. Ak váš lekár dospeje k rozhodnutiu, že už viac YENTREVE nepotrebujete, vyzve vás, aby ste postupne v priebehu 2 týždňov znižovali jeho dávku.

Niektoré pacientky, ktoré náhle prestali užívať YENTREVE po viac ako 1 týždňovej liečbe, mali príznaky ako sú:

- závrat, pocity pálenia kože alebo vnemy ako pri elektrickom šoku (namä v hlave), poruchy spánku (živé sny, nočné mory, nespavosť), únava, ospalosť, nepokoj alebo rozrušenie, úzkosť, nevoľnosť (nutkanie na vracanie) alebo vracanie, trasenie (tras), bolesti hlavy, bolesť svalov, podráždenosť, hnačka alebo zvýšené potenie

Tieto príznaky zvyčajne nebývajú závažné a v priebehu niekoľkých dní odznejú, ak však máte príznaky, ktoré sú nepríjemné, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Tieto účinky sú zvyčajne mierne až stredne závažné a často zrátko vymiznú.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- pocit na vracanie (nauzea), sucho v ústach, zápcha
- únava

Časté vedľajšie účinky (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- strata chuti do jedla
- problémy so spánkom, pocity nepokoja, menšia sexuálna túžba, úzkosť, ťažké sny
- bolesť hlavy, závrat, pocit lenivosti, pocit ospalosti, triaška alebo porucha citlivosti vrátane poruchy citlivosti, pichania alebo pálenia kože
- rozmazané videnie
- pocit závratu alebo „točenia hlavy“ (vertigo)
- zvýšenie krvného tlaku, sčervenanie
- hnačka, bolesť žalúdka, nevoľnosť (vracanie), pálenie záhy alebo zažívacie ťažkosti
- zvýšené potenie
- slabosť, triaška

Menej časté vedľajšie účinky (môže postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- zápal hrdla spôsobujúci zachrípnutie
- alergické reakcie
- znížená aktivita štítnej žľazy, ktorá môže spôsobiť únavu alebo nárast hmotnosti
- dehydratácia
- škripanie zubami alebo zatínanie zubov, pocit dezorientácie, nedostatok motivácie, problémy alebo neschopnosť dosiahnuť orgazmus, neobvyklé sny
- pocit nervozity, porucha pozornosti, zmena chuti, znížená kvalita spánku
- rozšírené zreničky (tmavý stred oka), porucha zraku, pocit suchých očí

- tinitus (vnímanie zvuku v ušiach bez vonkajšieho podnetu), bolesť ucha
- pocit búšenia srdca v hrudi, rýchly a/alebo nepravidelný tlkot srdca
- omdlenie
- častejšie zívanie
- vracanie krvi, alebo čierna smolnatá stolica, gastroenteritída, zápal v ústach, grganie, problémy pri prehltaní, plynatosť, zápach z úst
- zápal pečene, ktorý môže spôsobiť bolesť brucha a žltnutie kože alebo očných bielok
- (svrbiaca) vyrážka, nočné potenie, žihľavka, studený pot, zvýšený sklon k tvorbe modrín
- bolesť svalov, napätie svalov alebo svalový kŕč, stiahnutie svalov čeluste
- ťažkosti s močením, bolesť pri močení, potreba močiť v noci, časté močenie, neobvyklý zápach moču
- neobvyklé pošvové krvácanie, menopauzálny symptómy
- bolesť v hrudi, pocit chladu, smäd, pocit tepla
- úbytok telesnej hmotnosti, nárast telesnej hmotnosti
- Yentreve môže mať také účinky, ktoré si nemusíte uvedomovať, ako napríklad zvýšenie hladiny pečeneových enzýmov alebo draslíka, kreatín fosfokinázy, cukru alebo cholesterolu v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- závažné alergické reakcie, ktoré spôsobujú problémy s dýchaním alebo závrat sprevádzané opuchnutým jazykom alebo perami
- nízke hladiny sodíka v krvi (najmä u starších ľudí; medzi príznaky patria pocit závratu, slabosti, zmätenosti, ospalosti alebo veľkej únavy, pocit na vracanie, alebo vracanie, vážnejšími príznakmi sú mdloby, záchvaty alebo pády), syndróm neadekvátneho vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH)
- samovražedné správanie, samovražedné myšlienky, mánia (nadmerná aktivita, rýchle myslenie a znížená potreba spánku), halucinácie, agresivita a hnev
- „sérotonínový syndróm“ (zriedkavá reakcia, ktorá môže spôsobiť pocity veľkého šťastia, ospalosti, ťažkopádnosť, nepokoj, pocit opitosti, horúčku, potenie alebo stuhnutie svalov), záchvaty, náhle mimovoľné zášklby alebo trhnutia svalov, pocit nepokoja alebo neschopnosť pokojne sedieť či stáť, problémy s ovládaním pohybov ako sú napr. chýbajúca koordinácia alebo mimovoľné pohyby svalov, syndróm nepokojných nôh
- zvýšený vnútroočný tlak (glaukóm)
- závrat, pocit padania alebo mdlôb pri prudkom vstávaní, pocit chladu v prstoch rúk a/alebo nôh
- zvieranie hrdla alebo krvácanie z nosa
- kašeľ, sipot pri dýchaní a dýchavičnosť, ktoré môžu byť sprevádzané vysokými teplotami
- prítomnosť svetločervenej krvi v stolici, zápal hrubého čreva (spôsobujúci hnačku)
- zlyhanie pečene, žlté sfarbenie kože alebo očných bielok (žltáčka)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (závažné ochorenie, pri ktorom sa vytvárajú pľuzgieriky na koži, v ústach, očiach a pohlavných orgánoch), citlivosť na slnečné svetlo
- zášklby svalov
- ťažkosti s močením alebo neschopnosť močiť, zvýšená potreba močenia ako obvyčajne alebo slabší prúd moču
- neobvyklá menštruácia, vrátane silnej, bolestivej, nepravidelnej alebo dlhotrvajúcej menštruácie, neobvykle mierna alebo chýbajúca menštruácia, nenormálna tvorba materského mlieka u mužov a žien
- nadmerné krvácanie z pošvy tesne po pôrode (popôrodné krvácanie)
- pády (najmä u starších ľudí), neobvyklý spôsob chôdze

Veľmi zriedkavé nežiaduce účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- zápal krvných ciev v pokožke, niekedy môže postihnúť aj iné časti tela (kožná vaskulitída)

Frekvencia neznáma (nemožno stanoviť z dostupných údajov)

- prejavy a príznaky stavu nazývaného „stresová kardiomyopatia“, ktorý môže zahŕňať bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, závraty, mdloby, nepravidelný srdcový tep

Hlásenie nežiaducich účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#).

5. Ako uchovávať YENTREVE

Tento liek uchovávajú mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo YENTREVE obsahuje

Liečivo je duloxetín. Jedna kapsula obsahuje 20 alebo 40 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly: hypromelóza, acetosukcinát hypromelózy, sacharóza, cukrové guľôčky, mastenec, oxid titaničitý (E171) a trietylcitrát.

Kapsula: želatína, laurylsíran sodný, oxid titaničitý (E171), indigokarmín, červený oxid železitý a žltý oxid železitý, potravinársky čierny atrament.

Potravinársky atrament: syntetický čierny oxid železitý (E172), propylénglykol, šelak.

Ako vyzerá YENTREVE a obsah balenia

YENTREVE je tvrdá gastrorezistentná kapsula.

Jedna kapsula YENTREVE obsahuje pelety hydrochloridu duloxetínu s potlačou, ktorý ich chráni proti žalúdočnej kyseline.

YENTREVE je dostupný v 2 silách: 20 mg a 40 mg.

40 mg kapsuly sú, oranžovo modrá s potlačou „40 mg“ a „9545“.

20 mg kapsuly sú modré s potlačou „20 mg“ a „9544“.

YENTREVE 40 mg je dostupný v baleniach po 28, 56, 98, 140 a 196 (2 x 98) kapsúl.

YENTREVE 20 mg je dostupný v baleniach po 28, 56 a 98 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holandsko.

Výrobca: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španielsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

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

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

Ελλάδα

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

España

Spaly Bioquímica, S.A.
Tel: + 34-91-663 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

Latvija

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

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 6025800

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 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 66 00

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358 (0)9 8545 250

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti (PSUR) pre duloxetín, dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o **neuroleptickom malígnom syndróme (NMS) a stresovej kardiomyopatii (kardiomyopatia Takotsubo)** z literatúry, spontánnych hlásení, v niektorých prípadoch vrátane úzkeho časového vzťahu, pozitívneho „de-challenge“ (vymiznutie príznakov po ukončení liečby) a/alebo „re-challenge“ (opätovný výskyt príznakov pri znovuzačatí liečby) a vzhľadom na hodnoverný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi duloxetínom a NMS a stresovou kardiomyopatiou (kardiomyopatia Takotsubo) za prinajmenšom odôvodnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch s obsahom duloxetínu sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre duloxetín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich duloxetín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutí o registrácii.