

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

YENTREVE 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

YENTREVE 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

YENTREVE 20 mg

Ena kapsula vsebuje 20 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula lahko vsebuje 37 mg saharoze.

YENTREVE 40 mg

Ena kapsula vsebuje 40 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula lahko vsebuje 74 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

YENTREVE 20 mg

Neprozorno oranžno telo z vtisnjenim napisom '20 mg' ter neprozoren moder pokrovček z vtisnjeno oznako '9544'.

YENTREVE 40 mg

Neprozorno oranžno telo z vtisnjenim napisom '40 mg' ter neprozoren moder pokrovček z vtisnjeno oznako '9545'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

YENTREVE je zdravilo, pri ženskah indicirano za zdravljenje zmerne do hude stresne urinske inkontinence (*Stress Urinary Incontinence, SUI*).

Zdravilo YENTREVE je indicirano za zdravljenje odraslih.

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila YENTREVE je 40 mg dvakrat dnevno ne glede na obroke. Po 2-4 tednih zdravljenja je treba bolnice ponovno pregledati, da ovrednotimo učinkovitost in prenosljivost zdravljenja. Nekaterim bolnicam lahko koristi začetno zdravljenje z odmerkom 20 mg dvakrat na dan za dva tedna pred zvišanjem na priporočeni odmerek 40 mg dvakrat na dan. Zviševanje odmerka lahko zmanjša, vendar ne odpravi tveganje za slabost in omotico.

Vendar pa so na voljo le omejeni podatki, ki potrjujejo učinkovitost zdravila YENTREVE 20 mg dvakrat dnevno.

Učinkovitosti zdravila YENTREVE v študijah, kontroliranih s placebom, niso vrednotili dlje kot 3 mesece. Korist zdravljenja moramo redno preverjati.

Kombiniranje jemanja zdravila YENTREVE s programom treninga mišic medeničnega dna (*pelvic floor muscle training, PFMT*) je lahko bolj učinkovito, kot če metodi zdravljenja uporabljamo posamezno. Priporočamo, da razmislite o sočasnem PFMT.

Okvara jeter

Zdravila YENTREVE ne smemo uporabljati pri ženskah z obolenjem jeter, katerega posledica je okvara jeter (glejte poglavje 4.3 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnicah z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravila YENTREVE ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje stresne urinske inkontinence nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Posebne populacije

Starejši

Pri zdravljenju starejših je potrebna posebna previdnost.

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom YENTREVE je treba odmerek zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov postopoma zmanjševati, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru, da se ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Obolenje jeter, katerega posledica je okvara jeter (glejte poglavje 5.2).

Zdravila YENTREVE ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze - MAOI (glejte poglavje 4.5).

Zdravila YENTREVE ne smemo uporabljati v kombinaciji z zaviralci CYP1A2, kot so fluvoksamin, ciprofloksacin ali enoksacin, ker kombinacija povzroči povišane plazemske koncentracije duloksetina (glejte poglavje 4.5).

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Uvedba zdravljenja z zdravilom YENTREVE je kontraindicirana pri bolnicah z nenadzorovano hipertenzijo, ki lahko izpostavi bolnice možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Zdravilo YENTREVE moramo pri bolnicah z manijo v anamnezi ali diagnozo bipolarnе motnje in/ali epileptičnimi napadi uporabljati previdno.

Serotoninski sindrom/nevroleptični maligni sindrom

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z duloksetinom pojavi serotoninski sindrom ali nevroleptični maligni sindrom (NMS), potencialno življenjsko ogrožujoče stanje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih zdravil (vključno z SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina, na primer zaviralcev MAO, antipsihotikov ali drugih dopaminskih antagonistov, ki lahko vplivajo na serotonergične nevrotransmitterske sisteme (glejte poglavje 4.3 in 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, povišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzejo, bruhanje, drisko). Serotoninski sindrom v najhujši obliki je lahko podoben NMS, ki vključuje hipertermijo, togost mišic, zvišano raven kreatin kinaze v serumu, avtonomno nestabilnost z možnimi hitrimi nihanji vitalnih znakov in spremembami duševnega stanja.

Če je sočasno zdravljenje z duloksetinom in drugimi serotonergičnimi/nevroleptičnimi zdravili, ki lahko vplivajo na serotonergične in/ali dopaminergične nevrotransmitterske sisteme klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvajanjem zdravljenja in pri zviševanju odmerkov.

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi zdravila YENTREVE in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši.

Midriaza

V povezavi z duloksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju bolnicam s povišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakotjem potrebna previdnost.

Krvni tlak in srčna frekvenca

Duloksetin je bil pri nekaterih bolnikih povezan s povišanjem krvnega tlaka in klinično pomembno hipertenzijo. To je lahko posledica noradrenergičnega učinka duloksetina. Pri duloksetinu so poročali o primerih hipertenzivne krize, zlasti pri bolnikih z obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugim srčnim obolenjem priporočamo spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bi povišana srčna frekvenca ali povišanje krvnega tlaka lahko vplivala na njihovo stanje, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi duloksetina z zdravili, ki lahko poslabšajo presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejeli duloksetin, je potrebno pretehtati znižanje odmerka ali postopno ukinitve (glejte poglavje 4.8). Duloksetina ne smemo uvesti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na hemodializi (očistek kreatinina < 30 ml/min) se pojavijo povišane plazemske koncentracije duloksetina. Za bolnike s hudo okvaro ledvic glejte poglavje 4.3. Za podatke o bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic glejte poglavje 4.2.

Krvavitev

Pri selektivnih zaviralcih prevzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) in selektivnih zaviralcih prevzema noradrenalina (*selectivenoradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*), vključno z duloksetinom, so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpura in krvavitve iz prebavil. Duloksetin lahko poveča tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavje 4.6). Pri bolnicah, ki jemljejo sredstva proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAID) ali acetilsalicilna kislina (*acetylsalicylic acid, ASA*)), ter pri bolnicah z znano nagnjenostjo h krvavitvam je potrebna previdnost.

Prekinitivno zdravljenje

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitivno zdravljenje nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 44 % bolnic, ki so jemale zdravilo YENTREVE in pri 24 % bolnic, ki so dobivale placebo.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov opaženih pri SSRI in SNRI je odvisno od številnih dejavnikov, med drugim od trajanja zdravljenja in predpisanega odmerka ter stopnje zmanjševanja odmerka zdravila. Najpogostejše poročane reakcije so navedene v poglavju 4.8. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi zelo intenzivni. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek zdravila. Navadno so ti simptomi samoomejujoči in večinoma minejo v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi potrebami odmerek duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Hiponatremija

Ob dajanju zdravila YENTREVE so poročali o hiponatremiji, vključno s primeri, ko je bila serumska koncentracija natrija pod 110 mmol/l. Hiponatremija je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH). O hiponatremiji so v večini primerov poročali pri starejših, predvsem pri tistih, ki so imeli težave z ravnovesjem telesnih tekočin ali pa je bilo pri njih prisotno bolezensko stanje, ki lahko vodi do tega. Previdnost je potrebna pri bolnicah z večjim tveganjem za hiponatremijo; denimo pri starejših, bolnicah s cirozo, dehidriranih bolnicah ali bolnicah, ki jemljejo diuretike.

Depresija, samomorilne misli in vedenje

Čeprav zdravilo YENTREVE ni indicirano za zdravljenje depresije, njegova učinkovina (duloksetin) obstaja tudi kot antidepresiv. Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča. Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.8). Zdravniki bi morali bolnice vzpodbuditi k poročanju, če so kadarkoli imeli žalostne misli ali občutke ali simptome depresije. Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom YENTREVE postane agitirana ali razvije simptome depresije, se je treba posvetovati s specialistom, depresija je namreč resno bolezensko stanje. V primeru, da se zdravnik odloči za farmakološko zdravljenje z antidepresivi, svetujemo postopno ukinjanje zdravila YENTREVE (glejte poglavje 4.2).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila YENTREVE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. V kliničnih preskušanjih med otroki in mladostniki, zdravljenimi z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so pogosteje opazili s samomorom povezana vedenja (poskusi samomora in samomorilne misli) in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotno vedenje in jezo). Če se na podlagi klinične potrebe za zdravljenje vseeno odločimo, moramo bolnika skrbno spremljati za primer pojava samomorilnih simptomov. Poleg tega so pomanjkljivi tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin se pod različnimi imeni uporablja za več indikacij (zdravljenje bolečine zaradi diabetične nevropatije, velikih depresivnih motenj, generalizirane anksiozne motnje in stresne urinske inkontinence). Sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil se je potrebno izogibati.

Hepatitis/zvišane vrednosti jetrnih encimov

Ob zdravljenju z duloksetinom so poročali o primerih okvare jeter, vključno z zvišanjem vrednosti jetrnih encimov (> 10-kratna zgornja meja normalnih vrednosti), hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Do večine okvar je prišlo v prvih nekaj mesecih zdravljenja. Pretežno je šlo za hepatocelularno okvaro jeter. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost.

Akatizija/psihomotorični nemir

Jemanje duloksetina so povezovali s pojavom akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Ti simptomi se najpogosteje pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike z omenjenimi simptomi je večanje odmerka lahko škodljivo.

Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

Saharoza

YENTREVE trde gastrozistentne kapsule vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zaradi nevarnosti za serotoniniski sindrom duloksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Na podlagi razpolovnega časa duloksetina mora po prenehanju jemanja zdravila YENTREVE preteči vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI (glejte poglavje 4.3).

Sočasno uporabo zdravila YENTREVE s selektivnimi reverzibilnimi MAOI, kakršen je npr. moklobemid, odsvetujemo (glejte poglavje 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilen, neselektiven MAOI in ga bolniki, zdravljeni z zdravilom YENTREVE, ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP1A2: ker je CYP1A2 vpleten v presnovo duloksetina, je verjetno, da bo sočasna uporaba zdravila YENTREVE z močnimi zaviralci CYP1A2 povzročila višje koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg enkrat dnevno), močan zaviralec CYP1A2, je znižal očitni plazemski očistek

duloksetina za približno 77 % in povečal AUC_{0-t} za 6-krat. Zato zdravila YENTREVE ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, kot je fluvoksamin (glejte poglavje 4.4).

Zdravila CZS: če se zdravilo YENTREVE jemlje v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, vključno z alkoholom in pomirjevali (benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbitalom, sedativnimi antihistaminiki), priporočamo previdnost.

Serotonergična zdravila: pri bolnikih, ki so SSRI/ SNRI uporabljali sočasno s serotonergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoninskem sindromu. Če zdravilo YENTREVE uporabljamo sočasno s serotonergičnimi zdravili, kot so SSRI, SNRI, s tricikličnimi antidepresivi, denimo, klomipraminom ali amitriptilinom, z MAOI, denimo, moklobemidom ali linezolidom, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolom, petidinom in triptofanom, priporočamo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Učinki duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat dnevno) ni značilno vplivalo na farmakokinetiko teofilina, substrata CYP1A2.

Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6: duloksetin je zmeren zaviralec CYP2D6. Pri dajanju duloksetina v odmerku 60 mg dvakrat na dan z enkratnim odmerkom dezipramina, substrata CYP2D6, je AUC dezipramina narasel 3-kratno. Sočasno dajanje duloksetina (40 mg dvakrat dnevno) poveča AUC tolterodina (2 mg dvakrat dnevno) v stanju dinamičnega ravnovesja za 71 %, ne vpliva pa na farmakokinetiko njegovega aktivnega 5-hidroksi presnovka, zato ne priporočamo prilagajanja odmerjanja. Če duloksetin dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi [*tricyclic antidepressants, TCAs*], kot so nortriptilin, amitriptilin in imipramin) in zlasti če imajo ozek terapevtski indeks (kot na primer s flekainidom, propafenonom in metoprololom), svetujemo previdnost.

Peroralni kontraceptivi in druge steroidne učinkovine: rezultati študij *in vitro* kažejo, da duloksetin ne inducira katalitske aktivnosti CYP3A. Specifične študije *in vivo* medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene.

Antikoagulant in antitrombotična zdravila: zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, ki ga lahko pripišemo farmakodinamični interakciji, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulant ali antitrombotičnimi zdravili. Pri sočasnem dajanju duloksetina pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom so poročali o povišanih vrednosti INR. Pri zdravih prostovoljcih, v okviru klinične farmakološke študije, hkratno dajanje duloksetina v kombinaciji z varfarinom v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo klinično značilne spremembe vrednosti INR glede na osnovno vrednost kot tudi ne spremembe v farmakokinetiki R- ali S- varfarina.

Učinki drugih zdravil na duloksetin

Antacidi in antagonisti H₂: sočasno dajanje zdravila YENTREVE z antacidi, vsebujočimi aluminij in magnezij, ali s famotidinom ni imelo pomembnega učinka na hitrost ali obseg absorpcije duloksetina po dajanju 40 mg peroralnega odmerka.

Induktorji CYP1A2: analize študij populacijske farmakokinetike so pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50 % nižje plazemske koncentracije duloksetina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

V študijah na živalih duloksetin ni vplival na plodnost pri samcih, pri samicah pa so bili učinki opaženi le pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost za mater.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemskega izpostavljanja (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavitve (glejte poglavje 5.3).

Dve večji opazovalni študiji ne kažeta na celokupno povečano tveganje za večje prirojene malformacije (študija iz ZDA je vključevala 2.500 oseb, izpostavljenih duloksetinu v prvem tromesečju, študija iz EU pa je vključevala 1.500 oseb, izpostavljenih duloksetinu v prvem tromesečju). Analiza specifičnih malformacij, kot so npr. srčne malformacije, kaže nejasne rezultate.

V študiji iz EU je bila izpostavljenost mater duloksetinu v pozni nosečnosti (v katerem koli obdobju od gestacijske starosti 20 tednov do poroda) povezana s povečanim tveganjem za predčasen porod (manj kot 2-krat večje tveganje, kar ustreza približno 6 dodatnim predčasnim porodom na 100 žensk, zdravljenih z duloksetinom v pozni nosečnosti). Do večine takih rojstev je prišlo med 35. in 36. tednom nosečnosti. Te povezave v študiji iz ZDA niso opazili.

Podatki iz opazovanj v ZDA dokazujejo povečano tveganje (manj kot 2-krat večje) za poporodne krvavitve po izpostavljenosti duloksetinu znotraj enega meseca pred porodom.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko povečala tveganje za primarno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Čeprav nobena študija ni preiskovala povezanost med PPHN in SNRI, tveganja ob jemanju duloksetina ni mogoče izključiti, saj je potrebno upoštevati, da gre za podoben način delovanja (zaviranje prevzema serotonina).

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko pri novorojenčku pojavijo odtegnitveni simptomi, če mati pred porodom uporablja duloksetin. Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili pri duloksetinu, lahko vključujejo hipotonijo, tremor, živčnost, probleme s hranjenjem, probleme z dihanjem in epileptične napade. Do večine primerov je prišlo ob rojstvu ali v nekaj dneh po tem.

Zdravilo YENTREVE naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo ali načrtujejo nosečnost.

Dojenje

Na osnovi študije 6 doječih bolnic, ki niso dojile svojih otrok, se duloksetin zelo slabo izloča v materino mleko. Ocenjen dnevni odmerek pri dojenčku na osnovi mg/kg je približno 0,14 % vrednosti odmerka pri materi (glejte poglavje 5.2). Ker varnost uporabe duloksetina pri dojenčkih ni znana, odsvetujemo uporabo zdravila YENTREVE med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zdravilo YENTREVE je lahko povezano s sedacijo in omotico. Zato je treba bolnikom naročiti, naj se izogibajo potencialno nevarnim nalogam, kot je vožnja ali upravljanje strojev, če izkusijo sedacijo ali omotico.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila:

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom YENTREVE v kliničnih preskušanjih o SUI in drugih boleznih spodnjih sečil, najpogosteje poročali, so bili slabost, suha usta, utrujenost in zaprtje. Analiza podatkov štirih 12-tedenskih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj pri bolnicah s SUI, vključno z 958 bolnicami, ki so prejemale duloksetin in 955 bolnicami, ki so prejemale placebo, je pokazala, da so se poročani neželeni učinki značilno pojavili v prvem tednu zdravljenja. Vendar je bila večina najpogostejših neželenih učinkov blagih do zmernih in so minili v 30 dneh od pojava (npr. slabost).

b. V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so jih opažali v spontanah poročanjih in v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ in $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>					
		laringitis			
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					
		preobčutljivost	anafilaktična reakcija		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					
		hipotiroidizem			
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>					
	zmanjšanje apetita	dehidracija	hiperglikemija (poročana zlasti pri diabetičnih bolnikih) hiponatremija sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona ⁶		
<i>Psihiatrične motnje</i>					
	nespečnost agitacija zmanjšanje libida anksioznost motnje spanja	bruksizem dezorientacija apatija nenormalen orgazem nenavadne sanje	samomorilno obnašanje ^{5,6} razmišljanje o samomoru ^{5,7} manija ⁶ halucinacije agresija in jeza ^{4,6}		
<i>Bolezni živčevja</i>					
	glavobol omotica letargija zaspanost tremor parestezija	živčnost motnje pozornosti disgevizija slaba kakovost spanja	serotoninški sindrom ⁶ konvulzije ^{1,6} mioklonus akatizija ⁶ psihomotorični nemir ⁶ ekstrapiramidni simptomi ⁶ diskinezija sindrom nemirnih nog		
<i>Očesne bolezni</i>					
	zamegljen vid	midriaza okvara vida suho oko	glavkom		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>					
	vrtočlavica	tinitus ¹ ušesna bolečina			

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Srčne bolezni</i>					
		palpitacije tahikardija	supra-ventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija ⁶		stresna kardiomiopatija (takotsubo kardiomiopatija)
<i>Žilne bolezni</i>					
	hipertenzija ^{3,7} rdečica	sinkopa ² zvišan krvni tlak	hipertenzivna kriza ortostatska hipotenzija ² hladni periferni deli		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					
		zehanje	stisnjeno grlo epistaksa intersticijska bolezen pljuč ¹⁰ eozinofilna pljučnica ⁶		
<i>Bolezni prebavil</i>					
navzea suha usta zaprtje	driska bolečina v trebuhu bruhanje dispepsija	gastrointestinalna krvavitev ⁷ gastroenteritis stomatitis kolcanje gastritis disfagija napenjanje slab zadah	hematohezija mikroskopski kolitis ⁹		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					
		hepatitis ³ zvišane vrednosti jetrnih encimov (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutna okvara jeter	odpoved jeter ⁶ zlatenica ⁶		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					
	povečano znojenje	izpuščaj povečano nočno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladen znoj nagnjenje k modricam	Stevens-Johnsonov sindrom ⁶ angionevrotični edem ⁶ fotosenzitivnostne reakcije	kožni vaskulitis	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					
		mišično-skeletna bolečina napetost mišic mišični krč trizem	trzanje mišic		

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni sečil</i>					
		odlašanje uriniranja disurija nokturija polakiurija nenormalen vonj urina	zastajanje urina ⁶ poliurija slabši curek urina		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>					
		ginekološka krvavitev menopavzalni simptomi	motnje menstruacije galaktoreja hiperprolaktinemija		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>					
utrujenost	astenija mrzlica	bolečina v prsni koši ⁶ padci ⁸ neobičajno počutje občutek mraza žeja bolehnost občutek vročine	motnja hoje poporodna krvavitev ⁶		
<i>Preiskave</i>					
		zmanjšanje telesne mase povečanje telesne mase zvišanje krvnega holesterola zvišanje krvne kreatinin- fosfokinaze	zvišanje krvnega kalija		

¹O primerih konvulzij in o primerih tinitusa so poročali tudi po prekinitvi zdravljenja.

²O primerih ortostatske hipotenzije in sinkope so poročali zlasti ob začetku zdravljenja.

³Glejte poglavje 4.4.

⁴O primerih agresije in jeze so poročali zlasti ob začetku zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja.

⁵Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem obnašanju (glejte poglavje 4.4).

⁶Ocenjena pogostost pojava neželenih učinkov v postmarketinških študijah; teh učinkov v s placebom kontroliranih kliničnih študijah niso opazili.

⁷Ni statistično različno od placeba.

⁸Padci so bili bolj pogosti pri starejših (≥ 65 let).

⁹Ocenjena pogostnost temelji na vseh podatkih kliničnih preskušanj.

¹⁰Ocenjena pogostnost na podlagi kliničnih preskušanj, nadzorovanih s placebom.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Prekinitve zdravljenja z duloksetinom (še zlasti, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Reakcije, o katerih najpogosteje poročajo so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo ali občutki, podobnimi električnemu šoku, predvsem v glavi), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), utrujenost, zaspanost, agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje, glavobol, mialgija, razdražljivost, driska, hiperhidroza in vrtoglavica.

Navadno so pri SSRI in SNRI ti dogodki blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko resni in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom več ni potrebno, je priporočena postopna prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

QT interval, korigiran s srčno frekvenco, se pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, ni razlikoval od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri meritvah QT, PR, QRS ali QTcB niso opazili klinično pomembnih razlik med bolniki, zdravljenimi z duloksetinom, in bolniki, ki so prejeli placebo.

V 12 tednov trajajoči akutni fazi treh kliničnih preskušanj duloksetina pri bolnikih z bolečino zaradi diabetične nevropatije so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili majhna, a statistično značilna povišanja koncentracij glukoze v krvi na tešče. Vrednost HbA_{1c} je bila stabilna, tako pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V podaljšani fazi teh študij, ki je trajala do 52 tednov, se je vrednost HbA_{1c} zvišala tako v skupini z duloksetinom kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvišanje v skupini, zdravljeni z duloksetinom, večje za 0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, so se tudi vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti celokupnega holesterola malo zvišale, medtem, ko so bile vrednosti teh laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, s 5400 mg odmerki duloksetina. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih prevelikih odmerjanjih, vendar tudi ob duloksetinu samemu v odmerku približno 1000 mg. Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja (duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili) so vključevali zaspanost, komo, serotoninški sindrom, epileptične napade, bruhanje in tahikardijo.

Specifičnega antidota za duloksetin ne poznamo, vendar v primeru pojava serotoninškega sindroma pretehtamo možnost uvedbe specifičnega zdravljenja (s ciproheptadinom in/ali nadzorom temperature). Vzpostaviti je treba prehodno dihalno pot. Priporočamo spremljanje znakov delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če ga opravimo kmalu po zaužitju ali pri simptomatskih bolnikih. Za omejevanje absorpcije utegne biti učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile forsirana diureza, hemoperfuzija in izmenjevalna perfuzija koristne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06AX21.

Mehanizem delovanja

Duloksetin je kombinirani zaviralec prevzema serotonina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira prevzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergične in adrenergične receptorje.

Farmakodinamični učinki

V študijah na živalih povišane koncentracije 5-HT in NA v sakralni hrbtenjači povzročijo zvišan tonus sečnice prek ojačane stimulacije pudendalnega živca prečnoprogaste sfinktrske mišice sečnice, ki se

pojavlja samo med shranjevalno fazo mikcijskega cikla. Podoben mehanizem naj bi pri ženskah povzročal močnejše zapiranje sečnice med shranjevanjem urina s fizičnim stresom, kar bi lahko pojasnilo učinkovitost duloksetina pri zdravljenju žensk s SUI.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost 40 mg duloksetina, danega dvakrat dnevno, pri zdravljenju SUI je bila ugotovljena v štirih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah, v katerih so naključno razporedili 1913 žensk (22 do 83 let) s SUI; od teh jih je bilo 958 naključno razporejenih v skupino zdravljenja z duloksetinom in 955 v skupino, ki je prejela placebo. Primarni merili učinkovitosti sta bili pogostnost inkontinenčnih epizod (*Incontinence Episode Frequency, IEF*) iz dnevnikov zdravljenja ter število točk po vprašalniku o kakovosti življenja, specifičnem za inkontinenco (I-QOL).

Pogostnost inkontinenčnih epizod: v vseh štirih študijah je imela skupina, zdravljena z duloksetinom, 50 % ali večje mediano znižanje IEF v primerjavi s 33 % v skupini, ki je prejela placebo. Razlike so opazovali ob vsakem obisku, po 4 tednih (duloksetin 54 % in placebo 22 %), 8 tednih (52 % in 29 %) in po 12 tednih (52 % in 33 %) zdravljenja.

V dodatni študiji, omejeni na bolnice s hudo SUI, so bili vsi odzivi na duloksetin doseženi v 2 tednih.

Učinkovitosti zdravila YENTREVE v študijah, kontroliranih s placebom, niso vrednotili dlje kot 3 mesece. Klinične koristi zdravila YENTREVE v primerjavi s placebom pri bolnicah z blago SUI, definirano tako v randomiziranih preskušanjih kot tistih z IEF < 14 na teden, niso dokazali. Pri teh ženskah zdravilo YENTREVE morda ne daje koristi, v primerjavi s tistimi, kot jih dosegamo z bolj konzervativnimi vedenjskimi posredovanji.

Kakovost življenja: Rezultati števila točk po vprašalniku o kakovosti življenja glede inkontinence (*Incontinence Quality of Life, I-QOL*) so bili v skupini bolnic, zdravljenih z duloksetinom, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo, značilno izboljšani (izboljšanje števila točk 9,2 v primerjavi s 5,9, $p < 0,001$). Glede na lestvico splošnega izboljšanja (PGI) je značilno več žensk, ki so jemale duloksetin, ocenilo svoje simptome stresne inkontinence za izboljšane z zdravljenjem, v primerjavi z ženskami, ki so prejemale placebo (64,6 % v primerjavi s 50,1 %, $p < 0,001$).

Zdravilo YENTREVE in predhodno kirurško zdravljenje inkontinence: omejeni podatki kažejo, da koristi zdravila YENTREVE pri bolnicah s stresno urinsko inkontinenco, ki so bile predhodno operirane zaradi inkontinence, niso zmanjšane.

Zdravilo YENTREVE in trening mišic medeničnega dna (Pelvic Floor Muscle Training, PFMT): v 12-tedenski slepi, randomizirani, kontrolirani študiji je zdravilo YENTREVE pokazalo večja znižanja IEF v primerjavi ali s placebom ali s samim PFMT. Kombinirano zdravljenje (duloksetin + PFMT) je pokazalo večje izboljšanje tako pri porabi predlog kot pri merilih kakovosti življenja, specifičnih za stanje, kot samo zdravilo YENTREVE ali samo PFMT.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom YENTREVE za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju stresne urinske inkontinence. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Duloksetin dajemo kot enojni enantiomer. Duloksetin obsežno presnavljajo oksidativni encimi (CYP1A2 in polimorfni CYP2D6), temu sledi konjugacija. Farmakokinetika duloksetina kaže veliko variabilnost med osebki (na splošno 50-60 %), deloma zaradi spola, starosti, kajenja in stanja presnavljanja s CYP2D6.

Absorpcija: Duloksetin se po peroralnem dajanju dobro absorbira s pojavom C_{max} 6 ur po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost duloksetina zavzema vrednosti od 32 do 80 % (povprečje

50 %; N=8 oseb). Hrana podaljša čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije, s 6 na 10 ur in mejno zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %).

Porazdelitev: Duloksetin se veže na človeške plazemske beljakovine v približno 96 %. Veže se tako na albumin kot tudi na alfa-1 kisli glikoprotein. Okvara ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

Presnova: Duloksetin se obsežno presnavlja, presnovki se izločajo predvsem v urinu. Tako CYP2D6 kot tudi CYP1A2 katalizirata tvorbo dveh poglavitnih presnovkov glukuronidnega konjugata 4-hidroksi duloksetina in sulfatnega konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na podlagi študij *in vitro* veljajo presnovki duloksetina v krvnem obtoku za farmakološko nedejavne. Farmakokinetike duloksetina pri bolnikih, ki imajo omejeno presnovo s CYP2D6, niso posebej preiskovali. Nezadostni podatki kažejo, da so pri teh bolnikih plazemske koncentracije duloksetina višje.

Izločanje: Razpolovni čas izločanja duloksetina po peroralnem odmerku je od 8 do 17 ur (povprečno 12 ur). Po intravenskem odmerku plazemski očistek duloksetina zavzema vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (povprečno 36 l/h). Po peroralnem odmerku je očitni plazemski očistek duloksetina od 33 do 261 l/h (povprečno 101 l/h).

Posebne skupine bolnikov

Starost: ugotavljali so farmakokinetične razlike med mlajšimi in starejšimi ženskami (≥ 65 let) (pri starejših se AUC poviša za približno 25 %, razpolovni čas pa je daljši za približno 25 %), vendar obseg teh sprememb ni tolikšen, da bi upravičil prilagajanje odmerka.

Okvara ledvic: bolniki s končno odpovedjo ledvic v programu dialize so imeli 2-krat višje vrednosti C_{max} in AUC duloksetina v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetični podatki o duloksetinu so pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic omejeni.

Okvara jeter: zmerna okvara jeter (razred Child Pugh B) je vplivala na farmakokinetiko duloksetina. V primerjavi z zdravimi osebami je bil pri bolnikih z zmerno okvaro jeter očitni plazemski očistek duloksetina 79 % nižji, očitni končni razpolovni čas je bil 2,3-krat daljši in AUC 3,7-krat večja. Farmakokinetike duloksetina in njegovih presnovkov pri bolnikih z blago ali hudo okvaro jeter niso preučevali.

Doječe matere: Odlaganje duloksetina so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, v koncentraciji stanja dinamičnega ravnovesja mleka vrednosti približno ene četrte koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v materinem mleku je ob odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 $\mu\text{g/dan}$. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Duloksetin v standardnih testih ni bil genotoksičen in pri podganah ni bil kancerogen. V študiji kancerogenosti pri podganah so opazili večjedrne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so prejemale duloksetin 2 leti, so imele povišano incidenco hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri visokem odmerku (144 mg/kg/dan), vendar za te velja, da se pojavijo sekundarno zaradi indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pomen teh podatkov pri miših za ljudi ni znan. Podganje samice, ki so prejemale duloksetin pred in med parjenjem ter zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in znižanje telesne mase pri materah, motnje estrus ciklusa, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoj rasti potomcev pri sistemskih izpostavitvah, ocenjenih kot največ maksimalna klinična izpostavitve (AUC). V študiji embriotoksičnosti pri zajcih, pri sistemskih izpostavitvah, nižjih od maksimalne klinične izpostavitve (AUC), so opazili večjo incidenco kardiovaskularnih in skeletnih malformacij. V drugi študiji, v kateri so preučevali višje odmerke različnih soli duloksetina, niso opazili nobenih malformacij. V študiji pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavitvah, manjših od maksimalne klinične izpostavitve (AUC).

Študije na mladih podganah kažejo na prehodne učinke na nevrološki vedenjski vzorec ter na znatno zmanjšanje telesne teže in uživanje hrane, indukcijo jeternih encimov in hepatocelularno vakuolacijo pri 45 mg/kg/dan. Splošni toksikološki profil duloksetina je bil pri mladih podganah podoben kot pri odraslih podganah. Meja, pri kateri ni bilo neželenih učinkov, je bila 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

hipromeloza
hipromeloza acetat sukcinat
saharoza
sladkorne kroglice
smukec
titanov dioksid (E171)
trietilcitrat

Ovojnica kapsule

YENTREVE 20 mg

želatina
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
užitno črno črnilo

Užitno črnilo:

črni železov oksid – sintetični (E172)
propilenglikol
šelak

YENTREVE 40 mg

želatina
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
užitno črno črnilo

Užitno črnilo:

črni železov oksid - sintetični (E172)
propilenglikol
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) in poliklorotrifluoroetilena (PCTFE), zaprti z aluminijasto folijo.

YENTREVE 20 mg

Zdravilo YENTREVE 20 mg je na voljo v pakiranju po 28, 56 in 98 trdih gastrorezistentnih kapsul.

YENTREVE 40 mg

Zdravilo YENTREVE 40 mg je na voljo v pakiranju po 28, 56, 98 in 140 trdih gastrorezistentnih kapsul in v večjem pakiranju, ki vsebuje 196 (2 pakiranj po 98) trdih gastrorezistentnih kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/280/001

EU/1/04/280/002

EU/1/04/280/003

EU/1/04/280/004

EU/1/04/280/005

EU/1/04/280/006

EU/1/04/280/007

EU/1/04/280/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11. avgust 2004

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 24. junij 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

Lilly SA
Avenida de la Industria N° 30
28108 Alcobendas
Madrid
Španija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA 40 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

YENTREVE 40 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 40 mg duloksetina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 trdih gastrorezistentnih kapsul
56 trdih gastrorezistentnih kapsul
98 trdih gastrorezistentnih kapsul
140 trdih gastrorezistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/280/002 (28 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/280/003 (56 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/280/004 (98 trdih gastrorezistentnih kapsul)
EU/1/04/280/005 (140 trdih gastrorezistentnih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

YENTREVE 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**NOTRANJA ŠKATLA VEČJEGA PAKIRANJA ZA 40 MG TRDNIH
GASTROREZISTENTNIH KAPSUL (BREZ MODREGA OKVIRJA)**

1. IME ZDRAVILA

YENTREVE 40 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 40 mg duloksetina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 trdnih gastrorezistentnih kapsul
Del večjega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/04/280/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

YENTREVE 40 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA VEČJEGA PAKIRANJA ZA 40 MG TRDNIH
GASTROREZISTENTNIH KAPSUL (Z MODRIM OKVIRJEM)****1. IME ZDRAVILA**

YENTREVE 40 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 40 mg duloksetina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večje pakiranje: 196 (2 pakiranj po 98 trdnih gastrorezistentnih kapsul)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/280/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

YENTREVE 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU (40 mg trde gastrozistentne kapsule)**

1. IME ZDRAVILA

YENTREVE 40 mg trde gastrozistentne kapsule
duloksetin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA 20 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

YENTREVE 20 mg trde gastrozestistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 20 mg duloksetina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 trdih gastrozestistentnih kapsul
28 trdih gastrozestistentnih kapsul
98 trdih gastrozestistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/280/001 (56 trdih gastrorezistentnih kapsul)

EU/1/04/280/007 (28 trdih gastrorezistentnih kapsul)

EU/1/04/280/008 (98 trdih gastrorezistentnih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

YENTREVE 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU (20 mg trde gastrorezistentne kapsule)

1. IME ZDRAVILA

YENTREVE 20 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

YENTREVE 40 mg trde gastrozistentne kapsule **YENTREVE 20 mg trde gastrozistentne kapsule** duloksetin (v obliki klorida)

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo YENTREVE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo YENTREVE
3. Kako jemati zdravilo YENTREVE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila YENTREVE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo YENTREVE in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo YENTREVE vsebuje učinkovino duloksetin. Zdravilo YENTREVE zviša nivo serotonina in noradrenalina v živčnem sistemu.

YENTREVE je zdravilo, ki ga jemljemo peroralno, za zdravljenje stresne urinske inkontinence (SUI), pri ženskah.

Stresna urinska inkontinenca je zdravstveno stanje, pri katerem bolnikom nezgodno uhaja urin med telesnim naporom ali dejavnostmi, kot so smeh, kašljanje, kihanje, dviganje ali telesna vadba.

Ugotovili so, da zdravilo YENTREVE deluje tako, da poveča moč mišice, ki zadržuje urin, ko se smejite, kihate ali ste telesno dejavni.

Učinkovitost zdravila YENTREVE je ojačana, če jo uporabljamo sočasno z izvajanjem programa, imenovanega trening mišic medeničnega dna.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo YENTREVE

NE jemljite zdravila YENTREVE, če

- ste alergični (preobčutljivi) na duloksetin ali katerikoli pomožno snov tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- imate obolenje jeter
- imate hudo obolenje ledvic
- jemljete ali ste v zadnjih 14 dneh jemali drugo zdravilo, imenovano zaviralec monoamino oksidaze (MAOI) (glejte »Druga zdravila in zdravilo YENTREVE«)
- jemljete fluvoksamin, ki se običajno uporablja za zdravljenje depresije, ciprofloksacin ali enoksacin, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih okužb

Pogovorite se s svojim zdravnikom, če imate nenadzorovan visok krvni tlak ali srčno bolezen. Vaš zdravnik vam bo povedal, če smete jemati zdravilo YENTREVE.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Spodaj so naštetih razlogi, zaradi katerih morda zdravilo YENTREVE za vas ni ustrezno. Pred jemanjem zdravila YENTREVE se posvetujte s svojim zdravnikom, če:

- jemljete druga zdravila za zdravljenje depresije (glejte »Druga zdravila in zdravilo YENTREVE«)
- jemljete šentjanževko, pripravek rastlinskega izvora (*Hypericum perforatum*)
- imate ledvično bolezen
- ste imeli epileptične napade (krče)
- ste imeli manijo
- imate bipolarno motnjo
- imate težave z očmi, denimo določene vrste glavkoma (zvišan tlak v očesu)
- ste v preteklosti imeli motnje strjevanja krvi (nagnjenost k razvoju podplutb), sploh če ste noseči (glejte »Nosečnost in dojenje«)
- imate tveganje za nizek nivo natrija (če na primer jemljete diuretike, sploh če ste starejši)
- se trenutno zdravite z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo poškodbo jeter
- jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin (glejte »Druga zdravila in zdravilo YENTREVE«)

Zdravilo YENTREVE lahko povzroči občutek nemira ali nezmožnosti sedenja ali stanja pri miru. Če se pri vas pojavijo taki občutki, o tem obvestite svojega zdravnika.

Prav tako se posvetujte z zdravnikom:

Če se vam pojavijo znaki in simptomi, kot so nemir, halucinacije, izguba koordinacije, hiter srčni utrip, zvišana telesna temperatura, hitre spremembe krvnega tlaka, čezmerno aktivni refleksi, driska, koma, slabost, bruhanje, imate morda serotoninški sindrom.

Serotoninški sindrom v najhujši obliki je lahko podoben nevroleptičnem malignem sindromu (NMS). Znaki in simptomi NMS lahko vključujejo kombinacijo zvišane telesne temperature, hitrega srčnega utripa, potenja, hude okorelosti mišic, zmedenosti, zvišanih vrednosti mišičnih encimov (določeno s krvnim testom).

Zdravila, kot je zdravilo YENTREVE (t. i. SSRI/SNRI), lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4). V nekaterih primerih so se simptomi nadaljevali tudi po prekinitvi zdravljenja.

Misli na samomor in poslabšanje depresije ali anksiozne motnje

Čeprav zdravilo YENTREVE ni indicirano za zdravljenje depresije, se njegova učinkovina (duloksetin) uporablja tudi kot antidepresiv. Pri bolnikih z depresijo in/ali anksiozno motnjo se občasno lahko pojavijo misli na samopoškodovanje ali samomor. Po prvi uvedbi zdravljenja z antidepresivi lahko te misli postanejo še hujše, saj ta zdravila začnejo delovati šele čez nekaj časa, običajno čez dva tedna.

Pojav takšnih misli je verjetnejši, če:

- ste že kdaj razmišljali o samomoru ali samopoškodovanju.
- ste mlajša odrasla oseba. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da pri mlajših odraslih osebah (mlajših od 25 let) z motnjami razpoloženja med zdravljenjem z antidepresivi obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja.

Če kadarkoli začnete razmišljati o samopoškodovanju ali samomoru, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Morda bi bilo koristno, če za težave z depresijo ali anksioznostjo poveste sorodniku ali dobremu prijatelju in ga prosite, da prebere navodilo. Prosite ga lahko tudi, da naj vas opozori, če meni, da se je depresija ali anksioznost poslabšala ali ga skrbijo spremembe v vašem vedenju.

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let

Zdravila YENTREVE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. Prav tako se moramo zavedati, da imajo bolniki, mlajši od 18 let, večje tveganje za neželene učinke, denimo

poskus samomora, samomorilne misli in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotno vedenje in jezo), kadar jemljejo zdravila iz te skupine. Dolgoročni učinki zdravila YENTREVE na varnost glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja v tej starostni skupini tudi še niso bili ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo YENTREVE

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katerikoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Duloksetin, glavna učinkovina zdravila YENTREVE se uporablja v drugih zdravilih za zdravljenje drugih bolezni:

- bolečine zaradi diabetične nevropatije, depresije, anksioznosti in urinske inkontinence
- Sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil se je potrebno izogibati. S svojim zdravnikom preverite, če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin.

Vaš zdravnik se mora odločiti, ali lahko jemljete zdravilo YENTREVE z drugimi zdravili. **Ne začnite jemati niti ne prenehajte jemati katerikoli zdravil, vključno s tistimi, ki ste jih kupili brez recepta, in pripravkov rastlinskega izvora, ne da bi se pred tem posvetovali s svojim zdravnikom.**

Svojemu zdravniku povejte tudi, če jemljete karkoli od naslednjega:

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zdravila YENTREVE ne smete jemati skupaj z drugim zdravilom za zdravljenje depresije imenovanim zaviralec monoaminooksidaze (MAOI) ali v 14 dneh po prenehanju jemanja MAOI. Primeri MAOI vključujejo moklobemid (antidepresiv) in linezolid (antibiotik). Jemanje MAOI skupaj z mnogimi zdravili na recept, vključno z zdravilom YENTREVE, lahko povzroči resne ali celo smrtno nevarne neželene učinke. Po prenehanju jemanja MAOI morate počakati vsaj 14 dni, preden lahko vzamete zdravilo YENTREVE. Tudi po prenehanju jemanja zdravila YENTREVE morate počakati vsaj 5 dni, preden lahko vzamete MAOI.

Zdravila, ki povzročajo zaspanost: vključno z zdravili, ki vam jih je predpisal vas zdravnik. V to skupino denimo uvrščajo benzodiazepine, močna zdravila proti bolečinam, antipsihotike, fenobarbital in sedativne antihistaminike.

Zdravila, ki zvišajo nivo serotonina: triptani, tramadol, triptofan, SSRI (kot sta paroksetin in fluoksetin), SNRI (kot je venlafaksin), triciklični antidepresivi (kot sta klomipramin, amitriptilin), petidin, šentjanževka in MAOI (kot sta moklobemid in linezolid). Ta zdravila povečajo tveganje za neželene učinke; če se pojavi kakršenkoli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom YENTREVE, obiščite svojega zdravnika.

Peroralni antikoagulant ali antitrombotiki: zdravila za redčenje krvi ali preprečevanje strjevanja krvi. Ta zdravila lahko povečajo tveganje za krvavitev.

Zdravilo YENTREVE skupaj s hrano, pijačo in z alkoholom

Zdravilo YENTREVE lahko vzamete s hrano ali brez nje. Bodite posebej previdni, če med jemanjem zdravila YENTREVE pijete alkohol.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte se s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Obvestite svojega zdravnika, če zanosite ali poskušate zanositi, medtem ko jemljete zdravilo YENTREVE. Zdravilo YENTREVE lahko uporabljate le po tem, ko ste se o možnih koristih in morebitnih možnih tveganjih za vašega nerojenega otroka pogovorili s svojim zdravnikom.
- Svoji medicinski sestri, babici in/ali zdravniku povejte, da jemljete zdravilo YENTREVE. Ob jemanju med nosečnostjo lahko podobna zdravila (SSRI) zvečajo tveganje za resno bolezen pri dojenčku, ki se imenuje primarna pljučna hipertenzija novorojenčka (PPHN), pri kateri

dojenček hitreje diha in pomodri. Ti simptomi se običajno pojavijo v prvih 24 urah po rojstvu. Če pri svojem dojenčku opazite te simptome, takoj obvestite babico in/ali zdravnika.

- Če zdravilo YENTREVE jemljete proti koncu nosečnosti, se lahko po rojstvu pri vašem otroku pojavijo nekateri simptomi. Ti se večinoma pojavijo ob rojstvu ali v nekaj dneh po rojstvu. Simptomi lahko vključujejo ohlapnost mišic, tresenje, živčnost, probleme s hranjenjem, probleme z dihanjem in krče. Če ima vaš dojenček ob rojstvu kateregakoli od teh simptomov ali vas skrbi dojenčkovo zdravje, se obrnite na zdravnika ali babico, ki vam bosta znala svetovati.
- Če zdravilo YENTREVE jemljete proti koncu nosečnosti, obstaja povečano tveganje za čezmerno krvavitev iz nožnice kmalu po porodu, sploh če ste v preteklosti že imeli motnje strjevanja krvi. Zdravnik ali babica morata vedeti, da jemljete duloksetin, tako da vam bosta lahko svetovala.
- Razpoložljivi podatki o uporabi zdravila YENTREVE v prvih treh mesecih nosečnosti na splošno ne kažejo na povečano tveganje za prirojene okvare pri otroku. Ob jemanju zdravila YENTREVE v drugi polovici nosečnosti se lahko pojavi povečano tveganje, da bo dojenček rojen prezgodaj (6 dodatnih nedonošenčkov na vsakih 100 žensk, ki jemljejo zdravilo YENTREVE v drugi polovici nosečnosti), večinoma med 35. in 36. tednom nosečnosti.
- Obvestite svojega zdravnika, če dojite. Uporabo zdravila YENTREVE v času dojenja odsvetujemo. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji, dokler ne veste, kako zdravilo YENTREVE vpliva na vas.

Zdravilo YENTREVE vsebuje saharozo

Zdravilo YENTREVE vsebuje **saharozo**. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila pogovorite z njim.

Zdravilo YENTREVE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo YENTREVE

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo YENTREVE jemljemo peroralno. Kapsulo pogoltnite celo z nekaj vode.

Priporočen odmerek zdravila YENTREVE je 40 mg dvakrat dnevno (zjutraj in pozno popoldne/zvečer). Vaš zdravnik se lahko odloči za začetek vašega zdravljenja z 20 mg dvakrat na dan za dva tedna pred zvišanjem odmerka na 40 mg dvakrat na dan.

Morda se boste lažje spomnili vzeti zdravilo YENTREVE, če ga boste jemali vsak dan ob istih urah.

Ne prenehajte jemati zdravila YENTREVE in ne spreminjajte odmerka, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Ustrezno zdravljenje vaše bolezni je pomembno za izboljšanje vašega počutja. Če vašega stanja ne zdravite, se morda ne bo izboljšalo in bo postalo resnejše in težje ozdravljivo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila YENTREVE, kot bi smeli

Če vzamete večjo količino zdravila YENTREVE, kot vam je predpisal vaš zdravnik, nemudoma pokličite svojega zdravnika ali farmacevta. Simptomi prevelikega odmerka vključujejo zaspanost, komo, serotoniniski sindrom (redka reakcija, ki lahko povzroči občutke velike sreče, zaspanost,

okornost, nemir, občutek pijanosti, vročino, znojenje ali toge mišice), krče, bruhanje in pospešeno bitje srca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo YENTREVE

Če pozabite vzeti odmerek, ga zaužijte, kakor hitro se spomnite. Če pa je že čas za vaš naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpuscite in vzemite samo enkratni odmerek kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek. Ne zaužijte več zdravila YENTREVE v enem dnevu, kot vam je bilo predpisano.

Če ste prenehali jemati zdravilo YENTREVE

NE prenehajte jemati svojih kapsul, če vam ni tako svetoval vaš zdravnik, tudi če se bolje počutite. Če bo vaš zdravnik menil, da zdravila YENTREVE ne potrebujete več, vam bo naročil/naročila, da 2 tedna postopoma znižujete vaš odmerek.

Nekatere bolnice, ki se nenadoma prenehale jemati zdravilo YENTREVE po več kot 1 tednu zdravljenja, so imele simptome, kot so

- omotica, ščemenje (občutek zbadanja z iglami) ali občutki, podobni električnemu šoku (predvsem v glavi), motnje spanja (žive sanje, nočne more, nezmožnost spanja), utrujenost, zaspanost, občutek nemira ali razburjenosti, občutek strahu, slabost ali bruhanje, tresenje, glavoboli, bolečina v mišicah, občutek razdraženosti, driska, prekomerno znojenje ali vrtoglavica

Ti simptomi običajno niso resni in v nekaj dneh izzvenijo, vendar se posvetujte s svojim zdravnikom, če imate simptome, ki vam povzročajo težave.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti učinki so običajno blagi do zmerni in pogosto po kratkem času izzvenijo.

Zelo pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek slabosti (navzea), suha usta, zaprtje
- utrujenost

Pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje apetita
- težave s spanjem, občutek razdraženosti, manjša želja po spolnosti, anksioznost, slaba kvaliteta spanja
- glavobol, omotica, občutek nezbranosti, občutek zaspanosti, tresenje, otrplost, vključno z otrplostjo, zbadanjem ali mravljinčasto kožo
- zamegljen vid
- občutek omotice ali vrtoglavice (vertiga)
- povišan krvni tlak, zardevanje
- driska, bolečina v trebuhu, slabost (bruhanje), zgaga ali slaba prebava
- povečano znojenje
- šibkost, drgetanje

Občasni neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje grla, ki povzroči hripav glas
- alergične reakcije
- zmanjšana aktivnost žleze ščitnice, kar lahko povzroči utrujenost ali zvečanje telesne mase
- dehidracija
- škrtanje ali drgetanje z zobmi, občutek zmedenosti, pomanjkanje motivacije, težave ali nezmožnost doseči orgazem, nenavadne sanje

- občutek živčnosti, težave s koncentracijo, spremenjeno okušanje stvari, slaba kvaliteta spanja
- večje zenice (temni osrednji del očesa), motnja vida, občutek suhih oči
- tinitus (zvonjenje v ušesih, kljub temu da ni zunanega zvoka), ušesna bolečina
- občutek bitja srca v prsih, hitro in/ali nepravilno bitje srca
- omedlevica
- več zehanja
- bruhanje krvi ali črno blato, gastroenteritis, vnetje ust, riganje, težave pri požiranju, vetrovi, slab zadah
- vnetje jeter, ki lahko povzroči bolečine v trebuhu in rumeno obarvanje kože ali beločnice
- (srbeč) izpuščaj, nočno potenje, koprivnica, hladen znoj, povečano nagnjenje k modricam
- mišična bolečina, mišična napetost, mišični krč, krčenje čeljustne mišice
- težave z začetkom uriniranja, boleče uriniranje, potreba po nočnem odvajanju urina, pogosto uriniranje, nenormalen vonj urina
- neobičajna vaginalna krvavitev, menopavzalni simptomi
- bolečina v prsnem košu, občutek mraza, žeja, občutek vročine
- izguba telesne mase, zvečanje telesne mase
- Yentreve lahko povzroči tudi neželene učinke, ki se jih morda ne zavedate, kot zvišanje vrednosti jetrnih encimov ali krvnega nivoja kalija, kreatinske fosfokinaze, sladkorja ali holesterola.

Redki neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- resne alergične reakcije, ki povzročajo težave pri dihanju ali omotico z oteklim jezikom ali ustnicami
- nizka raven natrija v krvi (predvsem pri starejših; simptomi so lahko občutek vrtoglavice, oslabelosti, zmedenosti, zaspanosti ali močne utrujenosti, slabost; resnejši simptomi so lahko omedlevica, epileptični napad ali padci), sindrom nezadostnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - syndrome of inadequate secretion of anti-diuretic hormone)
- samomorilno vedenje, samomorilske misli, manija (prevelika aktivnost, bežeče misli in zmanjšana potreba po spanju), halucinacije, agresivnost in jeza
- serotoninški sindrom” (redka reakcija, ki lahko povzroči občutke velike sreče, zaspanost, okornost, nemir, občutek pijanosti, vročino, znojenje ali toge mišice), epileptični napadi, nenadni nehoteni gibi mišic ali mišično trzanje, občutek nemira ali nezmožnosti sedenja ali stanja pri miru, težave z nadziranjem gibov, npr. slaba koordinacija ali nehoteni gibi mišic, sindrom nemirnih nog
- zvišan tlak v očesu (glavkom)
- omotica, občutek omotičnosti ali omedlevice ob prehitrem vstajanju, občutek mraza v prstih in/ali prstih na nogah
- napeto grlo, krvavitve iz nosu
- kašelj, piskanje v pljučih in zadihanost, ki jih lahko spremlja visoka telesna temperatura
- svetlo rdeča kri v blatu, vnetje debelega črevesa (ki povzroča drisko)
- odpoved jeter, rumeno obarvanje kože ali beločnice (zlatenica)
- Stevens-Johnsonov sindrom (resna bolezen z mehurji na koži, ustih, očeh in genitalijah), resne alergične reakcije, ki povzročijo otekanje obraza ali grla (angioedem), občutljivost na sončno svetlobo
- mišično trzanje
- težave ali nezmožnost odvajanja urina, bolj pogosto odvajanje urina, slabši curek urina
- neobičajna menstruacija, vključno z močno, bolečo, neredno ali podaljšano menstruacijo, neobičajna blaga ali spuščena menstruacija, nenormalno nastajanje mleka v dojkah pri moških in ženskah
- prekomerna krvavitev iz nožnice kmalu po porodu (poporodna krvavitev)
- padci (predvsem pri starejših), nenormalen način hoje

Zelo redki neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- znaki in simptomi stanja, imenovanega "stresna kardiomiopatija", ki lahko vključujejo bolečine v prsnem košu, kratko sapo, omotico, omedlevico, nereden srčni utrip

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila YENTREVE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo YENTREVE

Učinkovina je duloksetin.

Ena kapsula vsebuje 20 ali 40 mg duloksetina (v obliki klorida).

Ostale sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: hipromeloza, hipromeloza acetat sukcinat, saharoza, sladkorne kroglice, smukec, titanov dioksid (E171), trietilcitrat.

(Za nadaljnje informacije o saharozi glejte konec poglavja 2.)

Ovojnica kapsule: želatina, natrijev lavrilsulfat, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rdeči železov oksid in rumeni železov oksid, užitno črno črnilo.

Užitno črnilo: sintetični črni železov oksid (E172), propilen glikol, šelak.

Izgled zdravila YENTREVE in vsebina pakiranja

Zdravilo YENTREVE je trda gastrorezistentna kapsula.

Vsaka kapsula zdravila YENTREVE vsebuje pelete duloksetinijevega klorida z oblogo za zaščito pred želodčno kislino.

Zdravilo YENTREVE je na voljo v dveh jakostih: 20 in 40 mg.

40 mg kapsule so oranžne in modre z vtisnjnim napisom '40 mg' in oznako '9545'.

20 mg kapsule so modre z vtisnjnim napisom '20 mg' in oznako '9544'.

Zdravilo YENTREVE 40 mg je na voljo v pakiranjih po 28, 56, 98, 140 in 196 (2 x 98) kapsul.

Zdravilo YENTREVE 20 mg je na voljo v pakiranjih po 28, 56 in 98 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska.

Proizvajalec: Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

S.A. Eli Lilly 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

S.A. Eli Lilly N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf.: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31(0)30 6025800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S

Tlf: +47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Spaly Bioquímica, S.A.

Tel: + 34-91-663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal - Produtos

Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 66 00

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 99

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353 (0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi

Tel: + 354 520 34 00

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358 (0)9 8545 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 7364000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za duloksetin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o **nevroleptičnem malignem sindromu (NMS)** in **stresni kardiomiopatiji (takotsubo kardiomiopatiji)** iz literature, spontanah poročil, vključno s tesno časovno povezavo v nekaterih primerih, izzvenitvijo neželenega učinka po prenehanju zdravljenja in/ali ponovitvijo neželenega učinka ob ponovni uvedbi zdravljenja, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med duloksetinom in NMS oz. stresno kardiomiopatijo (takotsubo kardiomiopatijo) vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo duloksetin, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za duloksetin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) duloksetin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.