

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

YENTREVE 20 mg enterokapslar, hårda

YENTREVE 40 mg enterokapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

YENTREVE 20 mg

En kapsel innehåller 20 mg duloxetin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

En kapsel kan innehålla upp till 37 mg sackaros.

YENTREVE 40 mg

En kapsel innehåller 40 mg duloxetin (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

En kapsel kan innehålla upp till 74 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård.

YENTREVE 20 mg

En ogenomskinlig, blå underdel märkt med ”20 mg” och en ogenomskinlig, blå överdel märkt ”9544”.

YENTREVE 40 mg

En ogenomskinlig, orange underdel märkt ”40 mg” och en ogenomskinlig, blå överdel märkt ”9545”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

YENTREVE är indicerat för behandling av kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens.

YENTREVE är indicerat för vuxna.

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av YENTREVE är 40 mg två gånger dagligen oberoende av måltider. Efter 2-4 veckors behandling bör ett återbesök planeras, för att utvärdera nyttan och toleransen av behandlingen. För vissa patienter kan det vara bättre att starta med dosen 20 mg två gånger dagligen i två veckor och därefter öka dosen till den rekommenderade 40 mg två gånger dagligen. Upptäppning av dosen kan reducera, men inte helt eliminera, risken för illamående och yrsel.

Emellertid finns endast begränsade effektdata med 20 mg YENTREVE två gånger dagligen.

Effekten hos YENTREVE har inte utvärderats längre än 3 månader i placebokontrollerade studier.

Nyttan av behandlingen bör därför omprövas med regelbundna intervall.

Att kombinera YENTREVE med ett bäckenbottenträningsprogram kan vara mer effektivt än enbart endera behandlingen. Samtidig bäckenbottenträning bör övervägas.

Nedsatt leverfunktion

YENTREVE får inte användas till kvinnor med leversjukdom med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/minut). YENTREVE får inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min; se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för duloxetin för behandling av ansträngningsinkontinens har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda populationer

Äldre

Försiktighet bör iakttas vid behandling av äldre patienter.

Utsättning av behandling

Abrupt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med YENTREVE skall upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst 1 till 2 veckor för att reducera risken för utsättningssymtom (se avsnitten 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas mer gradvis.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Leversjukdom med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

YENTREVE skall inte användas tillsammans med icke-selektiva, irreversibla monoaminoxidashämmare - MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).

YENTREVE skall inte användas tillsammans med CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin, ciprofloxacin eller enoxacin eftersom kombinationen resulterar i förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin (se avsnitt 4.5).

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

Påbörjande av behandling med YENTREVE är kontraindicerat hos patienter med okontrollerad hypertoni på grund av en potentiell risk för hypertonisk kris (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Mani och kramper

YENTREVE bör användas med försiktighet till patienter med tidigare mani eller diagnos på bipolär sjukdom och/eller kramper.

Serotonergt syndrom/Malignt neuroleptikasyndrom

Liksom vid behandling med andra serotonerga läkemedel kan serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom (NMS), ett potentiellt livshotande tillstånd, förekomma under duloxetinbehandling, i synnerhet vid samtidig användning av andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI-läkemedel, SNRI-läkemedel, tricykliska antidepressiva och triptaner), med läkemedel som hämmar metabolismen av serotonin såsom MAO-hämmare, eller antipsykotika eller andra dopaminantagonister som kan påverka det serotonerga neurotransmittersystemet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Symtom på serotonergt syndrom kan omfatta förändringar i psykisk status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Serotonergt syndrom i sin allvarligaste form kan likna NMS som inkluderar hypertermi, muskelstelhet, förhöjda serumkreatinkinasnivåer, autonom instabilitet med möjlig snabb fluktuation av vitala tecken och psykiatrisk statusförändring.

Om samtidig behandling med duloxetin och andra serotonerga läkemedel/neuroleptika som kan påverka det serotonerga och/eller dopaminerga neurotransmittersystemet är kliniskt motiverad bör patienten observeras noggrant, i synnerhet i början av behandlingen och vid dosökningar.

Johannesört

En ökning av biverkningarna kan förekomma vid samtidig användning av YENTREVE och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Mydriasis

Mydriasis har rapporterats i samband med duloxetinbehandling, och försiktighet bör därför iaktas när duloxetin förskrivs till patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller patienter med risk för akut glaukom med trång kammarvinkel.

Blodtryck och hjärtfrekvens

Hos vissa patienter har blodtrycksförhöjning och kliniskt signifikant hypertoni observerats, vilket kan bero på duloxetins noradrenerga effekt. Fall av hypertonisk kris har rapporterats för duloxetin, särskilt hos patienter med tidigare hypertoni. Adekvat kontroll av blodtrycket rekommenderas därför, särskilt under första behandlingsmånaden, hos patienter med känd hypertoni och/eller annan hjärtsjukdom. Duloxetin bör användas med försiktighet hos patienter vilkas tillstånd kan äventyras av ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck. Försiktighet bör också iaktas när duloxetin ges samtidigt med läkemedel som kan hämma dess metabolism (se avsnitt 4.5). Hos patienter som erhållit en bestående blodtrycksförhöjning under behandling med duloxetin bör dossänkning eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8). Behandling med duloxetin skall inte påbörjas hos patienter med okontrollerad hypertoni (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin förekommer hos patienter i hemodialys med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut). För patienter med gravt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.3. För information om patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.2.

Blödningar

Blödningar, t ex ekkymos, purpura och gastrointestinal blödning har rapporterats vid behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) och serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), inkluderande duloxetin. Duloxetin kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6). Försiktighet bör iaktas hos patienter som får antikoagulantia och/eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen, t.ex. NSAID eller acetylsalicylsyra (ASA), och hos patienter med känd blödningsbenägenhet.

Utsättning av behandling

Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar förekom biverkningar vid abrupt avbrytande av behandling hos ungefär

44 % av patienterna som behandlades med YENTREVE jämfört med 24 % av dem som erhöll placebo.

Risken för utsättningssymtom med SSRI- och SNRI-läkemedel kan bero på flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. De vanligaste biverkningarna nämns i avsnitt 4.8. Vanligtvis är dessa symtom lätta till måttliga, men hos vissa patienter kan de vara allvarliga. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag glömt en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, men hos vissa individer kan de vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det rekommenderas därför att duloxetin trappas ut gradvis under minst 2 veckor när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats under YENTREVE-behandling, inklusive fall med serumnatrium lägre än 110 mmol/l. Hyponatremi kan vara ett tecken på inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH). Majoriteten av hyponatremifallen har rapporterats hos äldre, särskilt hos de som tidigare haft, eller de vars hälsotillstånd gör dem särskilt känsliga för ändrad vätskebalans. Försiktighet krävs hos patienter med förhöjd risk för hyponatremi, t ex äldre, cirrotiska eller uttorkade patienter eller patienter som behandlas med diuretika.

Depression, självmordsfantasier och –tankar, självdestruktivt beteende

YENTREVE är inte indicerat för behandling av depression, men dess aktiva beståndsdel (duloxetin) föreligger även som ett antidepressivt läkemedel. Vid depressionstillstånd föreligger en ökad risk för självmordstankar, självdestruktivt beteende och självmord (självmordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission uppnåts. Eftersom det kan ta flera veckor innan förbättring uppnås bör patienterna följas upp noggrant fram till dess förbättring sker. Klinisk erfarenhet är att självmordsrisken kan vara förhöjd i det tidiga skedet av förbättringen. Patienter som tidigare visat suicidalitet eller de som visar påtagliga självmordstankar före behandling har högre risk för självmordstankar eller självmordsbeteende och bör noggrant övervakas under behandlingen. En meta-analys av placebokontrollerade kliniska studier med antidepressiva läkemedel för psykiatriska sjukdomar visade att en ökad risk för självmordsbeteende förelåg med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter under 25 år.

Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under eller kort efter avslutad duloxetinbehandling (se avsnitt 4.8). Behandlande läkare bör uppmana patienterna att söka vårdkontakt vid markant tilltagande, påträngande självmordsfantasier, utpräglade ångestkänslor eller symtom på depression. Om patienten blir agiterad och får symtom på depression under pågående behandling med YENTREVE bör specialist rådfrågas, eftersom depression är ett allvarligt medicinskt tillstånd. Om antidepressiv behandling startas rekommenderas gradvis utsättning av YENTREVE (se avsnitt 4.2).

Barn och ungdomar under 18 år

YENTREVE skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva läkemedel, jämfört med patienter som behandlats med placebo. Om man på grundval av kliniskt behov ändå beslutar om behandling ska patienten noggrant övervakas med avseende på självmordssymtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Läkemedel som innehåller duloxetin

Duloxetin finns i läkemedel med olika produktnamn och används på olika indikationer (för behandling av såväl smärtsam diabetesneuropati, egentlig depression, generaliserat ångestsyndrom som ansträngningsinkontinens). Användning av mer än ett av dessa läkemedel samtidigt skall undvikas.

Hepatit/Förhöjda leverenzymvärden

Fall av leverskador, som inkluderade allvarligt förhöjda leverenzymvärden (> 10 gånger övre normalgräns), hepatit och gulsot har rapporterats med duloxetin (se avsnitt 4.8). De flesta fallen inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna var övervägande hepatocellulära. Duloxetin skall användas med försiktighet hos patienter som behandlas med andra läkemedel som kan ge leverskador.

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med duloxetin har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Detta uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

Sackaros

YENTREVE hårda enterokapslar innehåller sackaros. Patienter med sällsynta, ärftliga problem som fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist bör inte ta detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare): På grund av risk för serotonergt syndrom, skall duloxetin inte användas i kombination med icke-selektiva irreversibla monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Minst 14 dagar bör förflyta efter avslutad behandling med en MAO-hämmare. Baserat på duloxetins halveringstid, bör minst fem dagar förflyta efter avslutad behandling med YENTREVE, innan behandling med en monoaminoxidashämmare startas (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av YENTREVE och selektiva, reversibla MAO-hämmare, som moklobemid, rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Linezolid, ett antibiotikum, är en reversibel och icke-selektiv MAO-hämmare och bör inte ges till patienter som behandlas med duloxetin (se avsnitt 4.4).

Hämmare av CYP1A2: Eftersom CYP1A2 är involverat i metabolismen av duloxetin, är det sannolikt att samtidig användning av YENTREVE och potenta hämmare av CYP1A2 leder till högre koncentrationer av duloxetin. Fluvoxamin (100 mg en gång dagligen), en potent CYP1A2-hämmare, minskade oralt plasmaclearance av duloxetin med cirka 77 % och ökade AUC₀₋₁ 6-faldigt. YENTREVE skall därför inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare som fluvoxamin (se avsnitt 4.3).

CNS-läkemedel: Försiktighet rekommenderas om YENTREVE ges tillsammans med andra centralt verkande läkemedel eller substanser, inkluderande alkohol och sedativa läkemedel (bensodiazepiner, morfinliknande substanser, antipsykotika, fenobarbital, sederande antihistaminer).

Serotonerga läkemedel: I sällsynta fall har serotonergt syndrom rapporterats hos patienter som använder SSRI-preparat/SNRI-preparat i kombination med andra serotoninaktiva läkemedel. Försiktighet tillråds om YENTREVE används i kombination med serotonergt potenta antidepressiva medel som SSRI-preparat, SNRI-preparat, tricykliska antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, MAO-hämmare såsom moklobemid eller linezolid, johannesört (*Hypericum perforatum*), eller triptaner, tramadol, petidin och tryptofan (se avsnitt 4.4).

Effekter av duloxetin på andra läkemedel:

Läkemedel som metaboliseras av CYP1A2: Farmakokinetiken av teofyllin, ett CYP1A2-substrat, påverkades inte nämnvärt av samtidig administrering av duloxetin (60 mg två gånger dagligen).

Läkemedel som metaboliseras av CYP2D6: Duloxetin hämmar CYP2D6 till viss grad. När 60 mg duloxetin gavs två gånger dagligen samtidigt med en enkeldos av desipramin, ett CYP2D6 substrat, ökade AUC för desipramin trefalt. Samtidig administrering av duloxetin (40 mg två gånger dagligen) ökar AUC för tolterodin vid steady state (2 mg två gånger dagligen) med 71 % men påverkar inte farmakokinetiken hos dess aktiva 5-hydroximetabolit. Någon dosjustering rekommenderas därför inte. Försiktighet rekommenderas när duloxetin ges samtidigt med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6 (risperidon, tricykliska antidepressiva t ex nortriptylin, amitriptylin och imipramin) särskilt om de har ett snävt terapeutiskt index (t ex flekainid, propafenon och metoprolol).

Orala antikonceptionsmedel och andra steroider: Resultat från *in vitro*-studier visar att duloxetin inte inducerar den katalytiska aktiviteten av CYP3A. Specifika läkemedelsinteraktionsstudier *in vivo* har inte genomförts.

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande medel: Försiktighet bör iakttas när duloxetin ges samtidigt med orala antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmande medel p g a en potentiellt ökad risk för blödning som anses bero på en farmakodynamisk interaktion. Dessutom har en ökning av INR (International Normalized Ratio) rapporterats vid samtidig administrering till patienter som behandlas med warfarin. Som del i en klinisk, farmakologisk studie undersöktes samtidig administrering av duloxetin och warfarin till friska försökspersoner under steady state förhållanden. I denna studie konstaterades dock inte någon kliniskt signifikant förändring från studiestart av INR, ej heller i farmakokinetiken av R- eller S-warfarin.

Effekter av andra läkemedel på duloxetin:

Antacida och H₂-antagonister: Samtidig administrering av YENTREVE och antacida som innehåller aluminium och magnesium eller famotidin visade ingen signifikant effekt på hastighet eller grad av absorption av duloxetin efter administrering av en 40 mg oral dos.

CYP1A2-inducerare: Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att rökare har nästan 50% lägre plasmakoncentration av duloxetin, jämfört med icke-rökare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I djurstudier hade duloxetin ingen effekt på fertiliteten hos hanar, och effekt på fertiliteten hos honor sågs endast vid doser som orsakar toxicitet.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid en lägre systemisk exponering (AUC) av duloxetin än den högsta kliniska exponeringen (se avsnitt 5.3).

Två stora observationsstudier tyder inte på någon allmän ökad risk för större medfödd missbildning (en studie från USA inkluderade 2 500 exponerade för duloxetin under första trimestern och en studie från EU inkluderade 1 500 exponerade för duloxetin under första trimestern). Analyser av specifika missbildningar såsom hjärtmissbildningar visar ofullständiga resultat.

I EU-studien var moderns exponering för duloxetin under sen graviditet (när som helst från 20 veckors gestationsålder till förlossning) förenad med en ökad risk för prematur födsel (mindre än två gånger så stor, vilket motsvarar ytterligare cirka 6 extra för tidiga födselar per 100 kvinnor vilka behandlats med duloxetin sent i graviditeten). Majoriteten av dessa inträffade mellan 35 och 36 veckors graviditet. Detta samband sågs inte i den amerikanska studien.

Observationsdata från studien i USA visar en ökad risk (mindre än 2 gånger så stor) för postpartumblödning efter exponering för duloxetin under månaden före förlossning.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Trots att inga studier har undersökt ett samband mellan PPHN och SNRI-behandling kan inte den potentiella risken uteslutas för duloxetin då man tar hänsyn till verkningsmekanismen (hämning av serotoninåterupptaget).

Liksom för andra serotonerga läkemedel kan utsättningssymtom förekomma hos nyfödda vars mödrar använt duloxetin i slutet av graviditeten. Utsättningssymtom för duloxetin kan vara hypotoni, tremor, diarré, matningssvårigheter, andnöd och krampfall. Majoriteten av fallen har inträffat vid förlossningen eller inom ett par dagar efter förlossningen.

YENTREVE skall endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret. Kvinnor skall rådas att informera läkaren om de blir gravida eller planerar att bli gravida under behandlingen.

Amning

En studie på 6 lakterande patienter, som inte ammade sina barn, visade att duloxetin utsöndras i modersmjölk i mycket ringa grad. Barnets dagliga dos (mg/kg) uppskattas till ungefär 0,14 % av moderns dos (se avsnitt 5.2). Eftersom säkerheten av duloxetin på barn är okänd rekommenderas inte YENTREVE under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Det finns en risk att YENTREVE kan vara sederande och ge yrsel. Patienterna bör informeras om att undvika att framföra fordon eller handha farliga maskiner ifall de upplever att läkemedlet är sederande eller ger yrsel.

4.8 Biverkningar

a. Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter behandlade med YENTREVE i kliniska studier på ansträngningsinkontinens och andra nedre urinvägsbesvär var illamående, muntorrhet, trötthet och förstoppning. Analys av data från fyra 12-veckors, placebokontrollerade, kliniska studier vilka omfattade 958 duloxetinbehandlade och 955 placebobehandlade patienter med ansträngningsinkontinens, har visat att biverkningarna vanligtvis debuterade under den första behandlingsveckan. Emellertid var de flesta av de vanligast förekommande biverkningarna milda till måttliga och försvann inom 30 dagar efter debut (t ex illamående).

b. Summering av biverkningar i tabellform

Tabell 1 upptar spontant rapporterade biverkningar och biverkningar som observerats i placebokontrollerade studier.

Tabell 1: Biverkningar

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer					
		Laryngit			

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>					
		Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion		
<i>Endokrina systemet</i>					
		Hypotyreos			
<i>Metabolism och nutrition</i>					
	Aptitnedsättning	Dehydrering	Hyperglykemi (särskilt hos diabetespatienter) Hyponatremi SIADH ⁶		
<i>Psykiatriska tillstånd</i>					
	Sömnlöshet Agitation Minskad libido Ångest Sömnstörningar	Bruxism Desorientering Apati Onormal orgasm Abnorma drömmar	Självmondsbeteende ^{5,6} Självmonds-tankar ^{5,7} Mani ⁶ Hallucinationer Aggression och vrede ^{4,6}		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>					
	Huvudvärk Yrsel Letargi Somnolens Tremor Parestesier	Oro Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Dålig sömn	Serotonergt syndrom ⁶ Krampanfall ^{1,6} Myoklonus Akatisi ⁶ Psykomotorisk oro ⁶ Extrapiramidala symtom ⁶ Dyskinesi Restless legs		
<i>Ögon</i>					
	Dimsyn	Mydriasis Försämrad syn Torra ögon	Glaukom		
<i>Öron och balansorgan</i>					
	Svindel	Tinnitus ¹ Öronsmärta			
<i>Hjärtat</i>					
		Hjärtklappning Takykardi	Supraventrikulär arytm, huvudsakligen förmaksflimmer ⁶		Stressinducerad kardiomyopati (Takotsubo kardiomyopati)
<i>Blodkär</i>					
	Hypertoni ^{3,7} Rodnad	Synkope ² Blodtrycksökning ³	Hypertonisk kris ³ Ortostatisk hypotoni ² Extremitetskyla		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>					
		Gäspningar	Svullnad i svalget Näsblödning Interstitiell lungsjukdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶		
<i>Magtarmkanalen</i>					

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Illamående Muntorrhet Förstoppning	Diarré Buksmärta Kräkningar Dyspepsi	Gastrointestinal blödning ⁷ Gastroenterit Stomatit Rapningar Gastrit Dysfagi Flatulens Dålig andedräkt	Hematochezi Mikroskopisk kolit ⁹		
<i>Lever och gallvägar</i>					
		Hepatit ³ Förhöjda leverenzymvärden (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatas) Akut leverskada	Leversvikt ⁶ Gulsot ⁶		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					
	Ökad svettning	Utslag Nattsvevtning Urtikaria Kontaktdermatit Kallsvevtning Ökad benägenhet att få blåmärken	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioneurotiskt ödem ⁶ Fotosensitivitetsreaktioner	Kutan vaskulit	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					
		Muskuloskeletala smärta Muskelspänning Muskelkramp Trismus	Muskel-ryckningar		
<i>Njurar och urinvägar</i>					
		Blåstömnings-svårigheter Dysuri Nykturi Pollakiuri Avvikande urinlukt	Urinretention ⁶ Polyuri Minskat urinflöde		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>					
		Gynekologisk blödning Menopausala symtom	Menstruationsstörningar Galaktorré Hyper-prolaktinemi Postpartumblödning ⁶		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>					
Trötthet (10,9 %)	Asteni Frossa	Bröstsmärta ⁷ Ökad fallrisk ⁸	Gångrubbning		

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Känna sig avvikande Känna sig kall Törst Sjukdoms-känsla Känna sig varm			
<i>Undersökningar och provtagningar</i>					
		Viktninskning Viktökning Ökning av blodkolesterol Förhöjning av kreatinkinas i blodet	Förhöjning av kalium i blodet		

¹ Fall av krampanfall och tinnitus har även rapporterats efter att behandlingen avslutats.

² Fall av ortostatisk hypotoni och synkope har rapporterats, särskilt i början av behandlingen.

³ Se avsnitt 4.4.

⁴ Fall av aggression och vrede har rapporterats speciellt i början av behandlingen eller efter att behandlingen avslutats.

⁵ Fall av självmordsfantasier och självmordsbeteende har rapporterats under duloxetinbehandling eller kort efter avslutat behandling (se avsnitt 4.4).

⁶ Beräknad frekvens av biverkningar efter att läkemedlet börjat marknadsföras; ej observerade i placebo-kontrollerade kliniska prövningar.

⁷ Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo.

⁸ Ökad fallrisk var vanligare hos äldre (≥ 65 års ålder).

⁹ Beräknad frekvens baserad på data från alla kliniska prövningar. ¹⁰ Beräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar

c. *Beskrivning av utvalda biverkningar*

Utsättningssymtom är vanliga vid avbrytande av behandling med duloxetin (särskilt vid abrupt utsättning). Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier eller förnimmelser av elektriska stötar, särskilt i huvudet), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), trötthet, sömnhet, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, tremor, huvudvärk, myalgi, irritabilitet, diarré, kraftiga svettningar och svindel är de vanligast rapporterade biverkningarna. Vanligtvis är dessa biverkningar med SSRI- och SNRI-läkemedel lätta till måttliga och övergående. Emellertid kan de hos vissa patienter vara allvarliga och/eller långvariga. När behandling med duloxetin inte längre behövs rekommenderas därför en gradvis nedtrappning av dosen (se avsnitten 4.2 och 4.4).

QT-tider, korrigerade för hjärtfrekvens, skiljde sig inte mellan duloxetinbehandlade patienter och placebobehandlade patienter. Inga kliniskt signifikanta skillnader observerades med avseende på QT, PR, QRS eller QTcB mellan duloxetinbehandlade och placebobehandlade patienter.

Under den 12 veckor långa akuta fasen i tre kliniska studier på patienter med smärtsam diabetesneuropati sågs en liten men statistiskt signifikant ökning av blodglukos vid fasta hos patienter behandlade med duloxetin. HbA_{1c} var stabilt hos både duloxetin- och placebobehandlade patienter. Under studiernas fortsättningsfas, som pågick i upp till 52 veckor, förekom en ökning av HbA_{1c} hos både duloxetin- och rutinvårdsgruppen. Den genomsnittliga ökningen var dock 0,3 % högre i den duloxetinbehandlade gruppen. Det förekom också en liten ökning av blodglukos vid fasta och total kolesterol hos duloxetinbehandlade patienter, medan laboratorietest visade en liten sänkning i rutinvårdsgruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella **rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Fall av överdosering med duloxetin, enbart eller i kombination med andra läkemedel, har rapporterats i doser på 5400 mg. Några dödsfall har inträffat, huvudsakligen i kombination med överdosering av andra läkemedel, men även för enbart duloxetin vid en dos om ungefär 1000 mg. Tecken och symtom på överdosering (duloxetin ensamt eller i kombination med andra läkemedel) inkluderade somnolens, koma, serotonergt syndrom, krampanfall, kräkning och takykardi.

Det finns ingen specifik antidot för duloxetin, men särskild behandling kan övervägas (t ex cyproheptadin och/eller temperaturkontroll) om serotonergt syndrom uppstår. Fri luftväg bör säkerställas. Samtidigt med lämplig symptomatisk och understödjande behandling bör monitorering av hjärtfunktionen och vitala tecken ske. Ventrikelsköljning kan vara indicerat tidigt efter intag eller till symptomatiska patienter. Aktivt kol kan vara av värde för att reducera absorptionen. Duloxetin har en stor distributionsvolym, varför forcerad diures, hemoperfusion och utbytesperfusion sannolikt inte är av värde.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel.
ATC kod: N06AX21

Verkningsmekanism

Duloxetin är en kombinerad serotonin (5-HT)- och noradrenalinåterupptagshämmare. Substansen är en svag hämmare av dopaminåterupptag samt har en liten affinitet till histaminreceptorer, dopaminerga, kolinerga och adrenerga receptorer.

Farmakodynamisk effekt

I djurförsök leder förhöjda nivåer av 5-HT och noradrenalin i sakrala ryggmärgen till ökad tonus i urethra genom förhöjd pudendal nervstimulering av urinrörets tvärstrimmiga slutmuskel. Detta sker endast under miktionscykelns fyllnadsfas. Hos kvinnor antas en liknande mekanism resultera i ökat slutningstryck i urethra under fyllnadsfasen vid fysisk ansträngning, vilket kan förklara duloxetins effekt vid behandling av kvinnor med ansträngningsinkontinens.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av 40 mg duloxetin två gånger dagligen vid behandling av ansträngningsinkontinens har fastställts i fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier, i vilka 1913 kvinnor med ansträngningsinkontinens (22-83 år) randomiserades; 958 av dessa patienter erhöll duloxetin och 955 placebo. De primära effektvariablerna var frekvens inkontinensepisoder (IEF) från dagboksdata och poäng i ett frågeformulär om livskvalitet specifikt framtaget för patienter med urininkontinens (I-QOL).

Frekvens av inkontinensepisoder: I alla fyra studierna uppvisade den duloxetinbehandlade gruppen en 50 % eller större median minskning av antalet inkontinensepisoder (IEF) jämfört med 33 % minskning för den placebobehandlade gruppen. Skillnaden observerades vid varje besök, efter 4 veckors medicinerings (duloxetin 54 % och placebo 22 %), 8 veckors medicinerings (52 % och 29 %) och 12 veckors medicinerings (52 % och 33 %).

I ytterligare en studie som var begränsad till patienter med svår ansträngningsinkontinens, fann man att samtliga patienter som svarade på duloxetin gjorde detta inom två veckor.

Effekten hos YENTREVE har inte utvärderats längre än 3 månader i placebokontrollerade studier. Den kliniska fördelen med YENTREVE jämfört med placebo har inte visats på kvinnor med lätt ansträngningsinkontinens, vilket i randomiserade studier definierats som kvinnor med färre än 14 inkontinensepisoder per vecka. Hos dessa kvinnor förmodas YENTREVE inte ge några ytterligare fördelar jämfört med konservativ behandling.

Livskvalitet: Poängtal som erhöles i ett frågeformulär om livskvalitet specifikt för inkontinens förbättrades signifikant i den duloxetinbehandlade gruppen jämfört med den placebobehandlade gruppen (9,2 respektive 5,9 i poängförbättring, $p < 0,001$). På en global skattningsskala (PGI) uppgav signifikant fler kvinnor i duloxetingroupen att deras symtom på ansträngningsinkontinens förbättrades efter behandling, jämfört med kvinnor som använde placebo (64,6 % respektive 50,1 %, $p < 0,001$).

YENTREVE och tidigare inkontinenskirurgi: Begränsade data tyder på att nyttan med YENTREVE inte är sämre hos kvinnor med ansträngningsinkontinens som tidigare genomgått inkontinenskirurgi.

YENTREVE och bäckenbottenträning: Under en 12-veckors, blind, randomiserad, kontrollerad studie uppvisade YENTREVE en större minskning av antalet inkontinensepisoder i jämförelse med antingen placebo eller enbart bäckenbottenträning. Kombinerad behandling (duloxetin + bäckenbottenträning) visade större förbättring avseende både användning av inkontinensskydd och sjukdomsspecifika livskvalitetsmått än enbart YENTREVE eller enbart bäckenbottenträning.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för YENTREVE för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av ansträngningsinkontinens. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Duloxetin ges som en enda enantiomer. Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning av oxiderande enzymer (CYP1A2 och det polymorfa CYP2D6) följt av konjugering. Duloxetins farmakokinetik uppvisar stor interindividuell variation (vanligtvis 50-60 %), delvis beroende på kön, ålder, rökning och förmåga att metabolisera läkemedel via CYP2D6.

Absorption: Duloxetin absorberas väl efter oral administrering med C_{max} 6 timmar efter dosintag. Absolut oral biotillgänglighet av duloxetin varierar från 32 % till 80 % (medelvärde 50 %, $n=8$ personer). Föda fördröjer tiden till maximal koncentration från 6 till 10 timmar och minskar absorptionsgraden marginellt (cirka 11 %).

Distribution: Duloxetin binds till cirka 96 % till plasmaproteiner. Duloxetin binder till både albumin och alfa-1- surt glykoprotein. Proteinbindningen påverkas ej av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Biotransformering: Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning och metaboliterna utsöndras huvudsakligen i urinen. Både CYP2D6 och CYP1A2 katalyserar bildningen av de två huvudmetaboliterna glukuronidkonjugat av 4-hydroxiduloxetin och sulfatkonjugat av 5-hydroxi-6-metoxiduloxetin. Baserat på *in vitro*-studier, anses de cirkulerande metaboliterna av duloxetin farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 har inte undersökts specifikt. Begränsade data tyder på att plasmanivåerna av duloxetin är högre hos dessa patienter.

Elimination: Halveringstiden för eliminationen av duloxetin efter en oral dos varierar från 8 till 17 timmar (medelvärde 12 timmar). Duloxetins plasmaclearance varierar efter en intravenös dos från 22 l/timme till 46 l/timme (medelvärde 36 l/timme). Oralt plasmaclearance av duloxetin efter en oral dos varierar från 33 l/timme till 261 l/timme (medelvärde 101 liter/timme).

Särskilda patientgrupper

Ålder: Farmakokinetiska skillnader förekommer mellan yngre och äldre kvinnor (≥ 65 år) (AUC ökar med ungefär 25 % och halveringstiden är ungefär 25 % längre hos äldre). Graden av dessa förändringar är dock inte tillräcklig för att motivera en dosjustering.

Nedsatt njurfunktion: Patienter i dialys med njursjukdom i slutstadiet uppvisade två gånger högre $C_{\max}$ - och AUC-värde för duloxetin i jämförelse med friska försökspersoner. Farmakokinetiska data för duloxetin är begränsade hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Leverinsufficiens: Måttlig leversjukdom (Child Pugh klass B) påverkade duloxetins farmakokinetik. Oralt plasmaclearance var 79 % lägre, terminal halveringstid 2,3 gånger längre och AUC 3,7 gånger större för duloxetin hos patienter med måttlig leversjukdom jämfört med friska försökspersoner. Duloxetins och dess metaboliters farmakokinetik har inte studerats på patienter med lätt eller svår leverinsufficiens.

Ammande mödrar: Distributionen av duloxetin har undersökts hos sex ammande kvinnor, för vilka minst 12 veckor förflutit sedan förlossningen. Duloxetin påvisades i bröstmjolk och koncentrationen vid steady state var ungefär en fjärdedel av den i plasma. Mängden duloxetin i bröstmjolk är ungefär 7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ vid en dosering på 40 mg två gånger dagligen. Amning påverkade inte duloxetins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Duloxetin är inte genotoxiskt enligt allmänna standardtest och är inte karcinogent på råttor. I en karcinogenicitetsstudie på råttor sågs multinukleära celler i levern utan andra histopatologiska förändringar. Bakomliggande mekanism och klinisk relevans är okända.

Honmöss, som fått duloxetin i två år, uppvisade en ökad incidens av hepatocellulära adenom och karcinom endast i den högsta dosgruppen (144 mg/kg/dag), som ansågs vara sekundära till den mikrosomala leverenzyminduktion. Betydelsen för människa av dessa data på möss är okänd. Hos honrättor, som fått duloxetin före och under parning och under tidig graviditet, observerades minskad födokonsumtion och kroppsvikt hos modern, störd estruscykel, minskat antal födslar med levande avkomma, minskad överlevnad och en hämmad tillväxt hos avkomman vid en systemisk exponering som högst beräknats motsvara den kliniskt maximala exponeringen (AUC). I en embryotoxicitetsstudie på kanin observerades en högre frekvens kardiovaskulära och skeletala missbildningar vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala exponeringen (AUC). Inga missbildningar observerades i en annan studie med högre dos av ett annat duloxetinsalt. I en pre-/postnatal toxicitetsstudie på råttor inducerade duloxetin negativa effekter på beteendet hos avkomman vid lägre systemisk exponering än den kliniskt maximala (AUC).

Studier på unga rättor visar övergående kognitiva effekter, samt signifikant minskad kroppsvikt och födokonsumtion, hepatisk enzyminduktion och hepatocellulär vakuolisering vid 45 mg/kg/dag. Toxicitetsprofilen för duloxetin hos unga rättor var liknande den hos vuxna rättor. Nivån där man inte såg någon negativ effekt bestämdes till 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Hypromellos
Hypromellosacetatsuccinat
Sackaros
Sockersfärer
Talk
Titandioxid (E171)
Trietylcitrat

Kapselhölje

YENTREVE 20 mg

Gelatin
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)
Svart livsmedelsfärg

Livsmedelsfärg:
Syntetisk, svart järnoxid (E172)
Propylenglykol
Shellack

YENTREVE 40 mg

Gelatin
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart livsmedelsfärg

Livsmedelsfärg:
Syntetisk, svart järnoxid (E172)
Propylenglykol
Shellack

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av polyvinylklorid (PVC), polyeten (PE) och polyklortrifluoreten (PCTFE) med försegling av aluminiumfolie.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg finns i förpackningar med 28, 56 och 98 hårda enterokapslar.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 20 mg finns i förpackningar med 28, 56, 98 och 140 hårda enterokapslar och multiförpackning innehållande 196 (2 kartonger med 98) kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 11 augusti 2004

Datum för förnyat godkännande: 24 juni 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Lilly S.A.
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spanien

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 40 MG ENTEROKAPSLAR, HÅRDA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

YENTREVE 40 mg enterokapslar, hårda
duloxetine

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 40 mg duloxetine (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda enterokapslar
56 hårda enterokapslar
98 hårda enterokapslar
140 hårda enterokapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30 °C. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/280/002 (28 hårda enterokapslar)
EU/1/04/280/003 (56 hårda enterokapslar)
EU/1/04/280/004 (98 hårda enterokapslar)
EU/1/04/280/005 (140 hårda enterokapslar)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

YENTREVE 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MULTIFÖRPACKNING - INNERKARTONG MED 40 MG ENTEROKAPSLAR HÅRDA (UTAN "BLUE BOX")****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

YENTREVE 40 mg enterokapslar, hårda
duloxetine

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 40 mg duloxetine (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sockerarter.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 enterokapslar, hårda.
Del av multiförpackning, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30 °C. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/280/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

YENTREVE 40 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**MULTIFÖRPACKNINGS – YTTERKARTONG MED 40 MG ENTEROKAPSLAR, HÅRDA
(MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

YENTREVE 40 mg enterokapslar, hårda
duloxetine

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 40 mg duloxetine (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning: 196 (2 förpackningar med 98) enterokapslar, hårda.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30 °C. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/280/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

YENTREVE 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS (40 mg enterokapslar, hårda)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

YENTREVE 40 mg enterokapslar, hårda
duloxetine

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 20 MG ENTEROKAPSLAR, HÅRDA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

YENTREVE 20 mg enterokapslar, hårda
duloxetine

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 20 mg duloxetine (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 hårda enterokapslar
28 hårda enterokapslar
98 hårda enterokapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30 °C. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/280/001 (56 hårda enterokapslar)

EU/1/04/280/007 (28 hårda enterokapslar)

EU/1/04/280/008 (98 hårda enterokapslar)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

YENTREVE 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS (20 mg enterokapslar, hårda)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

YENTREVE 20 mg enterokapslar, hårda
duloxetine

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

YENTREVE 40 mg hårda enterokapslar YENTREVE 20 mg hårda enterokapslar duloxetin (som hydroklorid)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finner du information om följande:

1. Vad YENTREVE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar YENTREVE
3. Hur du tar YENTREVE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur YENTREVE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad YENTREVE är och vad det används för

YENTREVE innehåller den aktiva substansen duloxetin. YENTREVE ökar mängden serotonin och noradrenalin i nervsystemet.

YENTREVE är ett läkemedel som ska intas genom munnen och används för att behandla ansträngningsinkontinens hos kvinnor.

Ansträngningsinkontinens är ett medicinskt problem som gör att man får urinläckage i samband med fysisk ansträngning eller aktiviteter såsom skratt, hosta, nysningar, tunga lyft eller motion.

YENTREVE tros verka genom att förstärka de muskler som håller tillbaka urinen när man skrattar, nyser eller motionerar.

Effekten av YENTREVE förstärks när det kombineras med ett träningsprogram som stärker musklerna i bäckenbotten.

2. Vad du behöver veta innan du tar YENTREVE

TA INTE YENTREVE om du

- är allergisk mot duloxetin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- har leversjukdom
- har svår njursjukdom
- tar eller under de senaste 14 dagarna har tagit ett läkemedel som tillhör gruppen monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se ”Andra läkemedel och YENTREVE”)
- tar fluvoxamin som vanligen används för att behandla depression, ciprofloxacin eller enoxacin som används för att behandla vissa infektioner

Tala med din läkare om du har högt blodtryck eller hjärtsjukdom. Din läkare kommer att tala om för dig om du ska ta YENTREVE.

Varningar och försiktighet

Om du lider av något av följande, kanske YENTREVE inte passar för dig. Tala med din läkare innan du börjar ta YENTREVE om du:

- tar läkemedel mot depression (se "Andra läkemedel och YENTREVE")
- tar johannesört, ett naturläkemedel (*Hypericum perforatum*)
- har njursjukdom
- har haft kramper (anfall)
- har haft mani
- har bipolär sjukdom
- har ögonproblem, som t ex en viss typ av glaukom (förhöjt tryck i ögat)
- tidigare har haft blödningsstörningar (tendens att få blåmärken), särskilt om du är gravid (se "Graviditet och amning")
- är i riskzonen för låga natriumvärden (till exempel om du tar vattendrivande läkemedel, särskilt om du är äldre)
- samtidigt behandlas med annat läkemedel som kan orsaka leverskada
- tar andra läkemedel som innehåller duloxetin (se "Andra läkemedel och YENTREVE")

YENTREVE kan orsaka en känsla av rastlöshet och svårighet att sitta eller stå still. Om detta inträffar ska du tala om det för din läkare.

Du ska också kontakta din läkare:

Om du upplever tecken och symtom som rastlöshet, hallucinationer, svårigheter att koordinera rörelser, snabb hjärtrytm, ökad kroppstemperatur, snabba förändringar i blodtrycket, överaktiva reflexer, diarré, koma, illamående, kräkningar, eftersom du kan lida av ett serotonergt syndrom.

I sin allvarligaste form kan serotonergt syndrom likna malignt neuroleptikasyndrom (NMS). Tecken och symtom på NMS kan inkludera en kombination av feber, snabb hjärtrytm, svettningar, svår muskelstelhet, förvirring, ökade muskelenzymer (bekräftas genom ett blodprov).

Läkemedel såsom YENTREVE (s.k. SSRI-/SNRI-preparat) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4). I vissa fall har dessa symtom kvarstått efter avbruten behandling.

Om du börjar må sämre och har tankar på att skada dig själv

Fastän YENTREVE inte är avsett för behandling av depression används den aktiva substansen (duloxetin) även i läkemedel mot depression. Du som är deprimerad och/eller lider av oro/ångest kan ibland ha tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Dessa symtom kan förvärras när man börjar använda läkemedel mot depression, eftersom det tar tid innan läkemedel av den här typen har effekt, vanligtvis cirka 2 veckor, ibland längre tid.

Dessa tankar kan vara vanliga om du:

- tidigare har haft tankar på att skada dig själv eller begå självmord,
- är yngre än 25 år. Studier har visat att unga vuxna (yngre än 25 år) med psykisk sjukdom som behandlas med antidepressiva läkemedel har en ökad risk för självmordstankar och tankar på att skada sig själv.

Kontakta snarast läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord.

Det kan vara till hjälp att berätta för en släkting eller nära vän att du är deprimerad och/eller lider av oro/ångest. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel. Du kan också be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras.

Barn och ungdomar under 18 år

YENTREVE ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. Risken för biverkningar som självmordsförsök, självmordstankar och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) är större hos patienter under 18 år när de tar läkemedel av denna typ. Dessutom har de

långsiktiga effekterna på tillväxt, mognad och utveckling av intellekt och beteende ännu inte fastställts för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och YENTREVE

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Det viktigaste innehållsämnet i YENTREVE, duloxetin, används även i andra läkemedel för andra sjukdomar

- smärtsam diabetesneuropati, depression, ångest och urinläckage

Användning av mer än ett av dessa läkemedel samtidigt ska undvikas. Kontakta din läkare om du redan tar andra läkemedel som innehåller duloxetin.

Din läkare ska avgöra om du kan ta YENTREVE tillsammans med andra läkemedel. **Kontrollera med din läkare innan du börjar eller slutar att ta några läkemedel, även receptfria läkemedel och naturmedel.**

Tala om för din läkare om du tar något av följande:

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare): YENTREVE ska inte tas om du tar eller har tagit (under de senaste 14 dagarna) ett läkemedel mot depression som kallas MAO-hämmare. Exempel på MAO-hämmare är moklobemid (ett antidepressivt läkemedel) och linezolid (ett antibiotika). Många av de receptbelagda läkemedlen, inklusive YENTREVE, kan, om de tas tillsammans med en MAO-hämmare, orsaka allvarliga eller till och med livshotande biverkningar. Innan du kan ta YENTREVE måste minst 14 dagar ha förflutit sedan behandling med en MAO-hämmare avslutats. Likaså måste minst 5 dagar ha förflutit efter avslutad behandling med YENTREVE innan du kan börja ta en MAO-hämmare.

Läkemedel som kan ge upphov till dåsighet: Detta inkluderar receptbelagda läkemedel som bensodiazepiner, starka smärtstillande medel, antipsykotika, fenobarbital och antihistaminer.

Läkemedel som ökar halten av serotonin: Triptaner, tramadol, tryptofan, SSRI-läkemedel (t ex paroxetin och fluoxetin), SNRI-läkemedel (t ex venlafaxin), tricykliska antidepressiva (t ex klomipramin, amitriptylin), petidin, johannesört och MAO-hämmare (t ex moklobemid och linezolid). Dessa läkemedel ökar risken för biverkningar. Kontakta läkare om du får oväntade symtom när du tar dessa läkemedel tillsammans med YENTREVE.

Orala antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmande medel: Blodförtunnande medel eller medel som förhindrar blodet från att bilda klumpar. Dessa medel kan öka risken för blödningar.

YENTREVE med mat, dryck och alkohol

YENTREVE kan tas med eller utan föda. Du bör vara försiktig med alkohol under behandling med YENTREVE.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Tala om för din läkare om du blir gravid eller planerar att bli gravid under behandlingen med YENTREVE. Du ska endast använda YENTREVE efter att ha rådfrågat din läkare angående behandlingens möjliga fördelar och eventuella risker för fostret.
- Tala om för din barnmorska eller läkare att du använder YENTREVE. När liknande läkemedel (SSRI) används under graviditet kan risken öka för ett allvarligt tillstånd kallat persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Detta tillstånd gör att barnet andas snabbare och ser blåfärgat ut. Symtomen uppkommer vanligtvis inom 24 timmar från det att barnet är fött. Om detta drabbar ditt barn, kontakta barnmorska eller läkare omedelbart.

- Om du tar YENTREVE i slutet av graviditeten, kan ditt barn drabbas av vissa symtom efter födseln. Dessa symtom uppträder vanligen vid förlossningen eller inom några dagar efter att ditt barn har fötts. Symtomen kan vara slappa muskler, skakningar, darrningar, matningssvårigheter, andningsproblem och krampanfall. Om ditt nyfödda barn har något av dessa symtom, eller om du är bekymrad för ditt barns hälsa, bör du kontakta din läkare eller barnmorska för råd.
- Om du tar YENTREVE i slutet av din graviditet finns en ökad risk för svår vaginal blödning kort efter förlossning, särskilt om du tidigare haft blödningsstörningar. Din läkare eller barnmorska bör informeras om att du tar duloxetin så att de kan ge dig råd.
- Tillgängliga data från användning av YENTREVE under de första tre månaderna av graviditeten visar inte någon allmän ökad risk för fosterskador hos barnet. Om YENTREVE tas under andra halvan av graviditeten kan en ökad risk finnas för att barnet föds tidigt (6 extra för tidigt födda barn per 100 kvinnor som tar YENTREVE under andra hälften av graviditeten), mestadels mellan vecka 35 och 36 av graviditeten.
- Tala om för din läkare om du ammar. Användning av YENTREVE under amning rekommenderas ej. Rådgör med din läkare eller apotekspersonal.

Körförmåga och användning av maskiner

YENTREVE kan göra att du känner dig sömnig eller yr. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner förrän du vet hur YENTREVE påverkar dig.

YENTREVE innehåller sackaros

YENTREVE innehåller **sackaros**. Om du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du använder detta läkemedel.

YENTREVE innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar YENTREVE

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

YENTREVE intas genom munnen. Svälj kapseln hel tillsammans med ett glas vatten.

Vanlig dos är en 40 mg kapsel YENTREVE två gånger dagligen (på morgonen och sent på eftermiddagen/kvällen). Din läkare kan dock välja att starta din behandling med en 20 mg kapsel två gånger dagligen i två veckor för att sedan öka dosen till 40 mg två gånger dagligen.

Det är lättare att komma ihåg att ta YENTREVE om man tar det vid samma tid varje dag.

Sluta inte att ta YENTREVE, eller ändra dos, utan att först ha diskuterat detta med din läkare. För att du ska känna dig bättre är det viktigt att behandla din sjukdom på rätt sätt. Om den inte behandlas, kan den kvarstå och bli allvarigare och svårare att behandla.

Om du tar mera YENTREVE än vad du borde

Kontakta omedelbart din läkare eller apotekspersonal om du tagit mer YENTREVE än din läkare föreskrivit. Symtom på överdos är sömnhet, koma, serotonergt syndrom (en sällsynt reaktion som kan orsaka kraftiga lyckokänslor, dåsighet, klumpighet, rastlöshet, berusningskänsla, feber, svettning eller stela muskler), krampanfall, kräkningar och snabba hjärtslag.

Om du har glömt att ta YENTREVE

Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om det emellertid är dags för din nästa dos, hoppa över den glömda dosen och ta endast en dos som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera de doser du glömt. Ta inte fler YENTREVE per dag än din läkare föreskrivit.

Om du slutar att ta YENTREVE

SLUTA INTE att ta YENTREVE, även om du känner dig bättre, utan att först tala med din läkare. Om din läkare anser att du inte längre behöver YENTREVE, kommer hon/han att minska dosen under två veckor. Vissa patienter, som efter längre behandling än en vecka abrupt slutar att ta YENTREVE, kan få symtom såsom:

- yrsel, stickningar som av nålar eller förnimmelser av elektriska stötar (speciellt i huvudet), sömnstörningar (livliga drömmar, mardrömmar, sömnlöshet), trötthet, sömnlöshet, känsla av rastlöshet eller oro, ångest, illamående/kräkningar, skakningar, huvudvärk, muskelsmärta, irritationskänsla, diarré, kraftiga svettningar eller svindel. Dessa besvär är vanligtvis lätta och försvinner inom några dagar. Rådfråga din läkare om reaktionerna är besvärande.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar. Dessa är vanligtvis lätta till måttliga och försvinner oftast efter en kort tid.

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka mer än 1 användare av 10)

- illamående, muntorrhet, förstoppning
- trötthet.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 användare av 10)

- aptitlöshet
- svårt att somna, känna sig upprörd, minskad sexualdrift, ångest, dålig sömn
- huvudvärk, yrsel, känna sig trög, känna sig sömning, darrningar och domningar, som inkluderar domningar eller stickningar i huden
- dimsyn
- svindel
- förhöjt blodtryck, rodnad
- diarré, magont, illamående och kräkningar, halsbränna eller matsmältningsbesvär
- ökad svettning
- kraftlöshet, frossbrytning

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 användare av 100)

- svalginflammation som orsakar hes röst
- allergiska reaktioner
- nedsatt sköldkörtelfunktion, vilket kan orsaka trötthet eller viktuppgång
- uttorkning
- tandgnisslan, känna sig desorienterad, bristande motivation, svårigheter att få eller utebliven orgasm, konstiga drömmar
- känna sig nervös, koncentrationssvårigheter, smakförändringar, dålig sömn
- stora pupiller (det mörka fältet i mitten av ögat), synstörningar, ögonen känns torra
- tinnitus (förnimmelse av ljud i örat utan yttre ljudkälla), ont i öronen
- hjärtklappning, snabba och/eller oregelbundna hjärtslag
- svimning
- gäspningar
- blodiga kräkningar eller svart tjärartad avföring, mag-tarminflammation, inflammation i munnen, rapningar, svårigheter att svälja, väderspänning, dålig andedräkt

- inflammation i levern som kan orsaka smärta i buken och gulfärgning av hud och ögonvitor
- (kliande) utslag, nattsvettningar, nässelfeber, kallsvettning, ökad benägenhet att få blåmärken
- muskelsmärta, muskelspänning, muskelryckningar, kramp i käkmusklerna
- svårighet att börja kissa, smärtsam urinering, behov att tömma blåsan under natten, täta blåstömningar, avvikande lukt på urinen
- onormal vaginalblödning, klimakterisymtom
- bröstsmärta, känna sig kall, törst, känna sig varm
- viktminskning, viktökning
- Yentreve kan orsaka effekter som du inte märker, såsom ökning av leverenzymmer eller halten av kalium, kreatinfosfokinas, socker eller kolesterol i blodet.

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 användare av 1 000)

- allvarliga allergiska reaktioner som orsakar andningssvårigheter eller yrsel, med svullen tunga eller svullna läppar
- lågt natriumvärde i blodet (drabbar mest äldre); symtomen kan vara att känna sig yr, svag, förvirrad, sömnig eller mycket trött, illamående eller kräkningar, mer allvarliga symtom är svimning, krampfall eller fall, otillräcklig utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
- självmordsbeteende, självmordstankar, mani (överaktivitet, tankeflykt och nedsatt behov av sömn), känsla av aggression och vrede
- ”serotonergt syndrom” (en sällsynt reaktion som kan ge lyckokänsla, dåsighet, klumpighet, rastlöshet, känsla av berusning, feber, svettningar eller stela muskler), krampattacker, plötsliga ofrivilliga ryckningar eller ryckningar i musklerna, en känsla av rastlöshet och svårighet att sitta eller stå still, svårigheter att kontrollera rörelser t.ex. brist på koordination eller ofrivilliga rörelser i musklerna, restless legs (domnande och stickande känsla i benen)
- ökat tryck i ögat (glaukom)
- svimning och yrsel när man reser sig upp, kalla fingrar och/eller tår
- känna sig tjock i halsen, näsblödning
- Hosta, pipande andning och andfäddhet som kan åtföljas av hög kroppstemperatur
- ljust rött blod i avföringen, inflammation i tjocktarmen (orsakar diarré)
- leverproblem, gulfärgning av hud och ögonvitor (gulsot)
- Stevens-Johnson syndrom (svår sjukdom med blåsor i huden, munnen, ögonen och könsorganen), svåra allergiska reaktioner som orsakar svullnad av ansiktet och halsen (angioödem), känslighet mot solljus
- muskelryckningar
- svårighet eller oförmåga att kasta vatten, behov att tömma blåsan oftare än vanligt, minskat urinflöde
- onormala menstruationer, inkluderande kraftig, smärtsam, oregelbunden eller förlängd menstruation, ovanligt korta eller uteblivna menstruationer, onormal produktion av bröstmjölk
- svår vaginal blödning kort efter förlossning (postpartumblödning)
- fallolyckor (mest hos äldre), onormal gång.

Mycket sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 användare av 10 000)

- Inflammation i hudens blodkärl (kutan vaskulit)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- tecken och symtom på ett tillstånd som kallas stresskardiomyopati som kan inkludera bröstsmärta, andfäddhet, yrsel, svimning, oregelbunden hjärtrytm.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur YENTREVE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30 °C. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den **aktiva** substansen är duloxetin. En kapsel innehåller 20 eller 40 mg duloxetin (som hydroklorid).

Övriga innehållsämnen:

Kapselinnehåll: Hypromellos, hypromellosacetatsuccinat, sackaros, sockersfärer, talk, titandioxid (E171), trietylцитrat.

(se slutet av avsnitt 2 för mera information om sackaros)

Kapselhölje: Gelatin, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171), indigokarmin (E132), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172) och svart livsmedelsfärg.

Livsmedelsfärg: Syntetisk, svart järnoxid (E172), propylenglykol, shellack.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

YENTREVE är en hård, magsaftresistent kapsel.

Varje kapsel innehåller fina korn av duloxetinhydroklorid med ett hölje som står emot den sura magsaften.

YENTREVE tillhandahålls i 2 styrkor: 20 och 40 mg.

Orange och blå kapsel, märkt ”40 mg” och ”9545”.

Blå kapsel, märkt ”20 mg” och ”9544”.

YENTREVE 40 mg tillhandahålls i förpackning med 28, 56, 98, 140 eller 196 (2x98) kapslar.

YENTREVE 20 mg tillhandahålls i förpackning med 28, 56 eller 98 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

Tillverkare: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 01

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-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

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

España

Spaly Bioquímica S.A.
Tel: + 34-91-663 50 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358 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 67364000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDET (GODKÅNNANDENA) FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för duloxetin är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om **maligt neuroleptikasyndrom (NMS)** och **stressinducerad kardiomyopati (Takotsubo kardiomyopati)** från litteraturen, spontana rapporter, som i vissa fall inkluderar ett nära tidsmässigt samband, en positiv de-challenge och/eller re-challenge, med en tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att det åtminstone finns en rimlig möjlighet för ett orsakssamband mellan duloxetin och NMS och stressinducerad kardiomyopati (Takotsubo kardiomyopati). PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller duloxetin bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för duloxetin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller duloxetin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.