

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 20 mg hårde enterokapsler.

YENTREVE 40 mg hårde enterokapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

YENTREVE 20 mg

Hver kapsel indeholder 20 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel kan indeholde op til 37 mg saccharose.

YENTREVE 40 mg

Hver kapsel indeholder 40 mg duloxetin (som hydrochlorid).

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel kan indeholde op til 74 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde enterokapsler.

YENTREVE 20 mg

Mat blå kapselbund med påskriften "20 mg" og mat blå kapseltop med påskriften "9544".

YENTREVE 40 mg

Mat orange kapselbund med påskriften "40 mg" og mat blå kapseltop med påskriften "9545".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

YENTREVE er indiceret til behandling af kvinder med moderat til svær stressinkontinens (SUI).

YENTREVE er indiceret til voksne.

Der henvises til pkt. 5.1 for yderligere information.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosering af YENTREVE er 40 mg to gange dagligt uden hensyntagen til måltider. Efter 2-4 ugers behandling bør patienten evalueres med henblik på vurdering af virkning og bivirkninger af behandlingen. Nogle patienter kan have nytte af at starte behandlingen med 20 mg to gange dagligt i to uger før stigning til den anbefalede dosering på 40 mg to gange dagligt. Dosiseskalering kan sænke, men ikke udelukke, risikoen for kvalme og svimmelhed.

Der er dog begrænset data tilgængelig til at understøtte effekten af YENTREVE 20 mg to gange dagligt.

Effekten af YENTREVE er ikke blevet undersøgt i mere end 3 måneder i placebokontrollerede studier. Fordelene ved behandling bør undersøges regelmæssigt.

Ved at kombinere YENTREVE med bækkenbundstræning kan der muligvis opnås en bedre effekt end ved hver af de to behandlinger alene. Det anbefales at overveje samtidig bækkenbundstræning.

Nedsat leverfunktion

YENTREVE bør ikke gives til kvinder med leversygdomme resulterende i nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min). YENTREVE må ikke bruges til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Duloxetins sikkerhed og virkning ved behandling af stressinkontinens er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Særlige populationer

Ældre

Forsigtighed bør udvises ved behandling af ældre patienter.

Afbrydelse af behandling

Pludselig afbrydelse af behandlingen bør undgås. Ved ophør af behandling med YENTREVE skal dosis gradvis reduceres over en periode på mindst en til to uger for at mindske risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved seponering kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis – denne gang i flere trin.

Administration

Til oral brug.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Leversygdomme resulterende i nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

YENTREVE må ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere - MAO-hæmmere (se pkt. 4.5).

YENTREVE må ikke anvendes sammen med CYP1A2 hæmmere, som fluvoxamin, ciprofloxacin og enoxacin, idet kombinationen resulterer i forhøjet plasmakoncentration af duloxetin (se pkt. 4.5).

Svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min.) (se pkt. 4.4).

For patienter med ukontrolleret hypertension, er der kontraindikation for opstart af behandling med YENTREVE, da det kan udsætte patienterne for en potentiel risiko for hypertensive kriser (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mani og krampeanfald

YENTREVE skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med mani eller en diagnose med bipolar forstyrrelse og/eller krampeanfald.

Serotoninsyndrom

Som ved andre serotonerge lægemidler kan den potentielt livstruende tilstand serotoninsyndrom forekomme ved behandling med duloxetin, især i kombination med andre serotonerge lægemidler (inklusive SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva og triptaner), med lægemidler, som hæmmer metabolismen af serotonin som f.eks. MAOI'er, eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister, som kan påvirke de serotonerge transmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotoninsyndrom omfatter bl.a. ændringer i mentaltilstanden (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabil blodtryk, hypertermi), neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperreflexia, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis samtidig behandling med duloxetin og andre serotonerge lægemidler, som kan påvirke det serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystem, er klinisk påkrævet, anbefales det at følge patienten nøje, særligt i starten af behandlingen og ved øgning af dosis.

Perikon

Bivirkninger kan blive mere almindelige ved samtidig brug af YENTREVE og naturlægemidler med indhold af perikon (*Hypericum perforatum*).

Mydriasis

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis i forbindelse med duloxetin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved udskrivning af duloxetin til patienter med forhøjet intraokulært tryk eller til patienter med risiko for akut snærvinklet glaukom.

Blodtryk og hjertefrekvens

Duloxetin har været forbundet med en øgning af blodtrykket og klinisk signifikant hypertension hos nogle patienter. Dette kan skyldes duloxetins noradrenerge effekt. For duloxetin er der rapporteret tilfælde af hypertensive kriser, specielt hos patienter, der tidligere har haft hypertension. Hos patienter med kendt hypertension og/eller anden hjertelidelse anbefales det derfor, at blodtrykket monitoreres, særligt i løbet af den første måned af behandlingen. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter, hvis tilstand kan bringes i fare ved øget hjertefrekvens eller øget blodtryk. Der bør ligeledes udvises forsigtighed, når duloxetin bruges sammen med lægemidler, der kan forringe dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos patienter som oplever et vedvarende forhøjet blodtryk under behandling med duloxetin, bør enten reduktion af eller gradvis ophør med behandlingen overvejes (se pkt. 4.8). Hos patienter med ukontrolleret hypertension bør behandling med duloxetin ikke sættes i gang (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Forhøjede plasmakoncentrationer af duloxetin forekommer hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i hæmodialyse (kreatinin-clearance < 30 ml/min.). For patienter med svært nedsat nyrefunktion se pkt. 4.3. Se pkt. 4.2 for information om patienter med let til moderat nyreinsufficiens.

Blødning

Blødningsabnormaliteter såsom ekkymoser, purpura og gastrointestinal blødning er set ved brug af selektive serotoningenoptagshæmmere – (SSRI-præparater) og serotonin/noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI-præparater), herunder duloxetin. Duloxetin kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6). Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter i behandling med antikoagulantika og/eller lægemidler (f.eks. NSAID eller acetylsalisylsyre), som påvirker trombocytfunktionen, og hos patienter med kendt blødningstendens.

Seponering

Der kan opstå seponeringssymptomer ved behandlingsophør, især hvis behandlingen stoppes pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der observeret utilsigtede hændelser ved pludselig afbrydelse af behandlingen hos ca. 44% og 24% af patienterne behandlet med hhv. YENTREVE og placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer set for SSRI og SNRI kan afhænge af flere faktorer blandt andet behandlingsvarigheden, dosis og hvor hurtigt dosis reduceres. De mest almindelige bivirkninger er anført under punkt 4.8. Disse symptomer er generelt lette til moderate, for nogle patienter kan de dog være svære i intensitet. Symptomerne vil sædvanligvis opstå inden for de første fem dage efter behandlingsophør. Der har dog været sjældne rapporter af tilfælde med disse symptomer hos patienter, der af vanfare har glemt en dosis. Generelt er disse symptomer selvbeholdende og forsvinder sædvanligvis inden for 2 uger, selvom de i nogle tilfælde kan vare ved i længere tid (2-3 måneder eller flere). Ved afbrydelse af behandling anbefales det derfor, at duloxetin gradvis nedtrappes over en periode på ikke mindre end 2 uger, i henhold til patientens behov (se pkt. 4.2).

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi, herunder tilfælde med serum-natriumværdier under 110 mmol/l, er blevet rapporteret efter indgivelse af YENTREVE. Hyponatriæmi kan skyldes et syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH). Hovedparten af hyponatriæmi-tilfældene blev observeret hos ældre, især med nylige tilfælde af forstyrrelser i væskebalancen eller med tilstande, som disponerer for dette. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med øget risiko for hyponatriæmi, såsom ældre, cirrotiske eller dehydrerede patienter samt patienter i behandling med diuretika.

Depression, selvmordstanker og -adfærd

Selvom YENTREVE ikke er godkendt til behandling af depression, findes dets aktive lægemiddelstof (duloxetin) også i et antidepressivt lægemiddel. Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, at forvolde skade på sig selv og selvmord (selvmordsrelaterede handlinger). Risikoen forbliver, indtil der er signifikant remission. Da der muligvis ikke sker nogen forbedring i tilstanden i de første få uger eller mere af behandlingen, skal patienterne overvåges nøje, indtil der er sket en forbedring. Det er generel klinisk erfaring med alle antidepressive behandlinger, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige stadier af behandlingen. Patienter, der tidligere har udført selvmordsrelaterede handlinger, eller patienter, der før behandlingsstart har udvist en signifikant grad af selvmordsforestillinger, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsadfærd og bør følges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier af antidepressiva til behandling af psykiske lidelser viste en forøget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Der er blevet rapporteret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingens ophør (se pkt. 4.8). Læger bør opfordre patienterne til at rapportere, hvis de på noget tidspunkt er bekymrede over deres tanker, følelser eller depressive symptomer. Hvis patienten under behandling med YENTREVE udvikler agitation eller depressive symptomer bør en specialist konsulteres, eftersom depression er en alvorlig medicinsk tilstand. Hvis det vurderes, at der skal iværksættes en farmakologisk antidepressiv behandling, anbefales det at seponere behandlingen med YENTREVE gradvist (se pkt. 4.2).

Brug hos børn og unge under 18 år

YENTREVE bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. I kliniske studier blev selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede) hyppigere observeret hos børn og unge behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebobehandlede. Hvis der alligevel tages en beslutning om at behandle på baggrund af kliniske behov, skal patienten nøje overvåges for opdukken af selvmordssymptomer. Derudover mangler der data for langtidsikkerheden hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitivudvikling og adfærdsudvikling.

Lægemidler indeholdende duloxetin

Duloxetin benyttes under forskellige varemærker til flere indikationer (behandling af diabetiske neuropatiske smerter, moderate til svære depressioner, generaliseret angst og stressinkontinens). Brugen af flere end et af disse produkter samtidig bør undgås.

Hepatitis/forhøjede leverenzzymer

Tilfælde af leverskade herunder alvorlig forhøjede leverenzzymer (>10 gange den normale øvre grænse), hepatitis og gulsot er rapporteret for duloxetin (se pkt. 4.8). De fleste skete inden for de første måneder af behandlingen. Det mønster der tegner sig for leverskade er overvejende hepatocellulært. Duloxetin bør bruges med forsigtighed til patienter i behandling med andre lægemiddelstoffer, som er forbundet med leverskade.

Akatisi/psykomotorisk uro

Brugen af duloxetin er forbundet med udvikling af akatisi. Dette kommer til udtryk ved subjektivt ubehag eller pinefuld uro samt et behov for ofte at ændre position i følgeskab med manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at det forekommer inden for de første par uger af behandlingsforløbet. Det kan muligvis være skadeligt for patienter, der udvikler disse symptomer, at øge dosis.

Seksuel dysfunktion

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

Saccharose

YENTREVE hårde enterokapsler indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige lidelser som fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption eller invertase/isomaltasemangel bør ikke tage denne medicin.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): På grund af risikoen for serotonin syndrom må duloxetin ikke anvendes sammen med ikke-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) samt i mindst 14 dage efter afbrudt behandling med en MAO-hæmmer. På baggrund af duloxetins halveringstid skal der gå mindst 5 dage efter endt behandling med YENTREVE, før en behandling med en MAO-hæmmer påbegyndes (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af YENTREVE med selektive, reversible MAO-hæmmere som moclobemid, kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Det antibiotiske lægemiddel linezolid er en reversibel, ikke-selektiv MAOI og bør ikke gives til patienter, der er i behandling med YENTREVE (se pkt. 4.4).

CYP1A2-hæmmere: Da CYP1A2 er involveret i metabolismen af duloxetin, vil samtidig behandling med YENTREVE og potente CYP1A2-hæmmere sandsynligvis medføre højere koncentrationer af duloxetin. Fluvoxamin (100 mg én gang dagligt), en potent CYP1A2-hæmmer, mindskede den tilsyneladende plasmaclearance af duloxetin med omtrent 77 % og øgede AUC_{0-t} 6 gange. YENTREVE bør derfor ikke gives i kombination med potente CYP1A2-hæmmere som fluvoxamin (se pkt. 4.3).

CNS-lægemidler: Det anbefales at udvise forsigtighed, når YENTREVE tages sammen med andre centralt virkende lægemidler eller stoffer, herunder alkohol og sederende lægemidler (benzodiazepiner, morphinlignende præparater, antipsykotika, phenobarbital, sederende antihistaminer).

Serotonerge lægemidler: Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotonin syndrom hos patienter i behandling med SSRI/SNRI-præparater sammen med serotonerge lægemidler. Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis YENTREVE anvendes sammen med serotonerge lægemidler som SSRI-præparater, SNRI-præparater, tricykliske antidepressiva som f.eks. clomipramin eller amitriptylin, MAO-hæmmere som moclobemid eller linezolid, perikon (*hypericum perforatum*) eller triptaner, tramadol, pethidin og tryptophan (se pkt. 4.4).

Duloxetins virkning på andre lægemidler

Lægemidler, der metaboliseres via CYP1A2: Theophyllins (et CYP1A2-substrat) farmakokinetik blev ikke påvirket signifikant ved samtidig behandling med duloxetin (60 mg to gange dagligt).

Lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6: Duloxetin er en moderat CYP2D6-hæmmer. Når duloxetin blev givet i doser af 60 mg to gange dagligt sammen med en enkelt dosis af desipramin, et CYP2D6-substrat, blev AUC for desipramin forøget 3 gange. Samtidig behandling med duloxetin (40 mg to gange dagligt) forøger steady state-AUC for tolterodin (2 mg to gange dagligt) med 71%, men påvirker ikke farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroxy-metabolit, og der anbefales ingen dosisjustering. Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af duloxetin sammen med præparater, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, tricykliske antidepressiva [TCA'er] såsom nortriptylin, amitriptylin og imipramin), specielt hvis disse præparater har et snævert terapeutisk indeks (som f.eks. flecainid, propafenon og metoprolol).

P-piller og andre steroider: *In vitro*-studier viser, at duloxetin ikke inducerer CYP3A's nedbrydende aktivitet. Der er ikke udført specifikke *in vivo*-interaktionsstudier.

Antikoagulantia og antitrombotiske midler: Der bør udvises forsigtighed, når duloxetin gives sammen med orale antikoagulantia eller antitrombotiske midler på grund af en potentiel øget risiko for blødning, der kan tilskrives en farmakodynamisk interaktion. Endvidere er der rapporteret stigning i INR-værdier, når duloxetin blev givet til patienter, der samtidigt blev behandlet med warfarin. Hos raske forsøgspersoner i et klinisk farmakologisk studie resulterede co-administration af duloxetin med warfarin ved steady state dog ikke i en klinisk signifikant ændring i INR fra baseline eller i farmakokinetikken af R- eller S-warfarin.

Andre lægemidlers virkning på duloxetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administration af YENTREVE med aluminium- og magnesiumholdige antacida eller med famotidin har ingen signifikant virkning på absorptions-hastigheden eller absorptionsfraktionen af duloxetin efter en oral dosis på 40 mg.

CYP1A2-induktorer: Befolkningsfarmakokinetiske analyser har vist, at rygere har næsten 50% lavere plasmakoncentration af duloxetin sammenlignet med ikke-rygere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

I dyreforsøg, påvirker duloxetin ikke hanners fertilitet, og påvirkning af hunners fertilitet er kun set ved doser, som forårsagede maternal toksicitet.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet ved systemisk indgift af duloxetin i doser (AUC) mindre end den maksimale kliniske dosis (se pkt. 5.3).

To store observationsstudier tyder ikke på, at der er en samlet øget risiko for større medfødt misdannelse (et studie fra USA, hvor 2.500 blev eksponeret for duloxetin i første trimester og et studie fra EU, hvor 1.500 blev eksponeret for duloxetin i første trimester). En analyse af specifikke misdannelser, såsom misdannelser i hjertet, viser ikke entydige resultater.

I EU-studiet var moderens eksponering for duloxetin sent i graviditeten (på ethvert tidspunkt fra 20 ugers gestationssalder til fødslen) forbundet med en øget risiko for præmatur fødsel (mindre end 2 gange, svarende til cirka 6 yderligere præmature fødsler pr. 100 kvinder behandlet med duloxetin sent i graviditeten). Størstedelen forekom mellem 35 og 36 ugers graviditet. Denne sammenhæng blev ikke set i det amerikanske studie.

I USA har observationsdata vist en øget risiko (mindre end 2 gange) for postpartum blødning efter eksponering for duloxetin inden for 1 måned inden fødslen.

Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI-præparater under graviditet, især sent i graviditeten, kan øge risikoen for persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN). Skønt der ikke foreligger studier, som har undersøgt sammenhængen mellem PPHN og behandling med SNRI, kan risikoen herfor ikke udelukkes, når man tager duloxetins lignende virkningsmekanisme i betragtning (hæmning af serotonin-genoptag).

Som for andre serotonerge lægemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos det nyfødte barn, hvis moderen har indtaget duloxetin i den sidste del af graviditeten. Seponeringssymptomer set i forbindelse med duloxetin omfatter hypotoni, tremor, spjætter, spisebesvær, åndedrætsbesvær og krampeanfald. De fleste tilfælde optrådte ved fødslen eller indenfor få dage efter fødslen.

YENTREVE bør kun bruges under graviditeten, hvis de potentielle behandlingsfordele opvejer de potentielle risici for fosteret. Kvinder, der bliver gravide eller har planer om at blive gravide under behandlingen, bør gøre deres læge opmærksom på dette.

Amning

Der udskilles meget lidt duloxetin i mælken hos ammende kvinder. Dette er baseret på et studie med 6 mælkeproducerende patienter, der ikke ammede deres børn. Den anslåede dosis i mg/kg, som et spædbarn ville modtage, er omkring 0,14% af moderens dosis (se pkt. 5.2). Eftersom sikkerheden af duloxetin hos spædbørn ikke er kendt, frarådes behandling med YENTREVE i ammeperioden.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. YENTREVE kan være forbundet med sedation og svimmelhed. Patienter bør informeres om, at hvis de oplever sedation eller svimmelhed, bør de undgå mulige farlige aktiviteter såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter i behandling med YENTREVE i kliniske studier med SUI og andre lidelser i de nedre urinveje var kvalme, mundtørhed, træthed og forstoppelse. Dataanalysen af fire 12-ugers placebo-kontrollerede kliniske studier med patienter med SUI viste, at de rapporterede bivirkninger typisk indtrådte i den første uge af behandlingen. Studierne omfattede 958 duloxetin-behandlede patienter og 955 placebo-behandlede patienter. Imidlertid var størstedelen af de oftest forekommende bivirkninger milde til moderate og ophørte inden for 30 dage (f.eks. kvalme).

b. Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser observerede bivirkninger fra spontane rapporter samt fra placebo-kontrollerede kliniske studier.

Tabel 1: Bivirkninger

Estimeret hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ ti, $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opført opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>				
		Laryngitis		
<i>Immunsystemet</i>				
		Overfølsomhed	Anafylaktisk reaktion	
<i>Det endokrine system</i>				
		Hypothyreoidisme		
<i>Metabolisme og ernæring</i>				
	Nedsat appetit	Dehydrering	Hyperglykæmi (især rapporteret hos diabetikere) Hyponatriæmi SIADH ⁶	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>				
	Søvnløshed Uro Nedsat libido Angst Søvnforstyrrelser	Tænderskæren Desorientering Apati Abnorm orgasme Abnorme drømme	Selvmondsrelateret adfærd ^{5,6} Selvmordstanker ^{5,7} Mani ⁶ Hallucinationer Aggression og vrede ^{4,6}	
<i>Nervesystemet</i>				
	Hovedpine Svimmelhed Letargi Søvnighed Tremor Paræstesier	Nervøsitet Koncentrationsbesvær Dysgeusi Dårlig søvnkvalitet	Serotonin – syndrom ⁶ Kramper ^{1,6} Myoclonus Akatisi ⁶ Psykomotorisk uro ⁶ Ekstra-pyramidale symptomer ⁶ Dyskinesi Uro i benene	
<i>Øjne</i>				
	Sløret syn	Mydriasis Nedsat syn Tørre øjne	Glaukom	
<i>Øre og labyrint</i>				
	Vertigo	Tinnitus ¹ Ørepine		
<i>Hjerte</i>				
		Palpitationer Takykardi	Supra-ventrikulær arytmi, hovedsagelig atrieflimren ⁶	
<i>Vaskulære sygdomme</i>				
	Hypertension ^{3,7} Rødmen	Synkope ² Øget blodtryk ³	Hypertensiv krise ³ Ortostatisk hypotension ²	

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
			Perifer kulde- fornemmelse	
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>				
		Gaben	Sammensnøret hals Epistaxis Interstitiel lunnesygdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>				
Kvalme Mundtørhed Obstipation	Diarré Opkastning Abdominal- smerter Dyspepsi	Gastrointestinal blødning ⁷ Gastroenteritis Stomatitis Opstød Gastritis Dysfagi Flatulens Dårlig ånde	Hæmatokeksi Mikroskopisk kolitis ⁹	
<i>Lever og galdeveje</i>				
		Hepatitis ³ Forhøjede leverenzym (ALAT, ASAT, basisk fosfatase) Akut leverskade	Leversvigt ⁶ Ikterus ⁶	
<i>Hud og subkutane væv</i>				
	Øget perspiration	Hududslæt Nattesved Urticaria Kontakt- dermatitis Koldsved Øget tendens til at få blå mærker	Stevens-Johnsons syndrom ⁶ Angioødem ⁶ Lysfølsomheds- reaktioner	Kutan vaskulitis
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>				
		Muskulo-skeletale smerter Muskelstivhed Muskelspasmer Trismus	Muskelsitren	
<i>Nyrer og urinveje</i>				
		Forsinket vandladning Dysuri Nykturi Pollakisuri Abnorm urinlugt	Urinretention ⁶ Polyuri Nedsat urinmængde	
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				
		Gynækologisk blødning Menopausale symptomer	Menstruations- forstyrrelser Galaktorré Hyperprolaktin- æmi	

Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
			Postpartum blødning ⁶	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>				
Træthed	Asteni Kuldegysninger	Brystsmerter ⁷ Fald ⁸ Generel unormal følelse Føler sig kold Tørst Føler sig syg Varmefølelse	Gangforstyrrelse	
<i>Undersøgelser</i>				
		Vægttab Vægtstigning Forhøjet blodkolesterol Forhøjet kreatinkinase i blodet	Forhøjet kalium i blodet	

¹ Der er også rapporteret tilfælde af kramper og tilfælde af tinnitus efter behandlingsophør.

² Sager med ortostatisk hypotension og synkope er blevet rapporteret, særligt i behandlingsopstarten

³ Se pkt. 4.4

⁴ Sager med aggression og vrede er blevet rapporteret, især i tidligt i behandlingen eller efter behandlingsophør.

⁵ Sager med selvmordsforestillinger og -adfærd er blevet rapporteret under duloxetinbehandling eller tidligt efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

⁶ Estimeret hyppighed baseret på rapporterede bivirkninger under overvågning efter markedsføring; ikke observeret i placebokontrollerede kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo.

⁸ Fald var hyppigst hos ældre (≥ 65 år).

⁹ Estimeret hyppighed baseret på data fra alle kliniske studier.

¹⁰ Estimeret hyppighed baseret på placebokontrollerede kliniske studier.

c. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Seponering af duloxetin (særlig ved pludseligt ophør) medfører normalt seponerings symptomer. De almindeligste bivirkninger er svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (inklusiv paraesthesier og følelsen af elektriske stød, især i hovedet), søvnforstyrrelser (inklusiv søvnløshed og intense drømme), træthed, søvnighed, opstemthed eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten, hovedpine, myalgi, irritabilitet, diarré, hyperhidrosis og vertigo.

Generelt for SSRI- og SNRI-hæmmere er disse symptomer lette til moderate og selvbegrænsende, selvom de hos nogle patienter kan være svære og/eller vedvare i længere tid. Det anbefales derfor at nedtrappe behandlingen gradvist, når behandling med duloxetin ikke længere er nødvendigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

De hjertefrekvenskorrigerede QT-intervaller hos duloxetinbehandlede patienter adskilte sig ikke fra dem, der blev observeret i placebogruppen. Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle på QT-, PR-, QRS- eller QTcB-målinger mellem duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter.

I de kliniske 12-ugers akut fase duloxetin studier med patienter med diabetisk neuropatisk smerte blev der observeret en lille men statistisk signifikant stigning i faste blodglucose hos duloxetinbehandlede patienter. HbA_{1C} var stabilt hos både duloxetinbehandlede og placebobehandlede patienter. Extension-fasen af disse studier varede op til 52 uger. I denne periode var der stigninger i HbA_{1C} både i duloxetin- og standardbehandlingsgrupperne, men den gennemsnitlige stigning var 0,3% større i

gruppen behandlet med duloxetin. Der var også en lille stigning i faste blodglucose og i total kolesterol hos de duloxetinbehandlede patienter, mens disse laboratorieprøver viste et lille fald i gruppen, der modtog standardbehandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er rapporteret tilfælde af overdosering af duloxetin, alene eller i kombination med andre lægemidler, i doser på 5400 mg. Der er sket dødsfald, hovedsageligt med samtidig overdosering af andre lægemidler. Der har dog også været tilfælde med duloxetin alene i doser på omkring 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloxetin alene eller sammen med andre lægemidler) omfatter: Søvnighed, coma, serotonin syndrom, kramper, opkastning og takykardi.

Der kendes ingen antidot mod duloxetin men i tilfælde af serotonin syndrom, kan specifik behandling (såsom for cyproheptadin og/eller temperatur kontrol) overvejes. Der skal skabes frie luftveje. Det anbefales at monitorere hjertefunktionen og andre vitale funktioner samt at etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikelskylning kan være indiceret, hvis den foretages kort efter indtagelse eller hos patienter med symptomer. Aktivt kul kan være nyttigt til begrænsning af absorptionen. Duloxetin har stort fordelingsvolumen, og forceret diurese, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion har sandsynligvis ingen gavnlige virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antidepressiva. ATC-kode: N06AX21.

Virkningsmekanisme

Duloxetin er en kombineret serotonin- (5-HT) og noradrenalin (NA)-genoptagelseshæmmer. Det hæmmer svagt dopamingenoptagelsen uden nogen signifikant affinitet til histaminerge, dopaminerge, kolinerge og adrenerge receptorer.

Farmakodynamisk virkning

I dyrestudier fører forhøjet niveau af 5-HT og NA i den sakrale ende af rygsøjlen til øget uretral tonus via en forstærket nervus pudendusstimulering af urinrørets tværstribede lukkemuskel kun i opbevaringsfasen af vandladningscyklussen. En lignende mekanisme hos kvinder, baseret på begrænset beviser fra urodynamiske og elektrofysiologiske studier, menes at medføre kraftigere uretral lukning under urinopbevaring med fysisk stress der kan forklare effekten af duloxetin i behandling af kvinder med stressinkontinens.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af 40 mg duloxetin to gange dagligt ved behandling af SUI blev vurderet i fire dobbeltblinde, placebokontrollerede studier, hvor der indgik 1913 kvinder (i alderen 22-83 år) med SUI. 958 af disse patienter blev randomiseret til duloxetin og 955 til placebo. De primære mål for effekten var hyppigheden af inkontinensepisoder (IEF) ud fra dagbøger og et spørgeskema vedrørende livskvalitet i forbindelse med inkontinens (I-QOL).

Hyppigheden af inkontinensepisoder: I alle fire studier havde den duloxetinbehandlede gruppe en gennemsnitlig reduktion i Incontinence Episode Frequence (IEF) på 50% eller mere sammenlignet med 33% i den placebobehandlede gruppe. Forskellene blev observeret ved hvert besøg efter medicinering i 4 uger (duloxetin 54% og placebo 22%), 8 uger (52% og 29%) og 12 uger (52% og 29%).

I et yderligere studie, som var begrænset til patienter med svær stressinkontinens, blev alle responser på duloxetin opnået inden for 2 uger.

Virkningen af YENTREVE er ikke blevet undersøgt længere end 3 måneder i placebokontrollerede studier. Den kliniske fordel ved YENTREVE sammenlignet med placebo er ikke blevet undersøgt hos kvinder med let SUI, defineret i randomiserede studier som kvinder med IEF < 14 om ugen. For disse kvinder kan YENTREVE nok ikke yde nogen fordele ud over det som konservativ livsstilsomlægninger kan bidrage med.

Livskvalitet: Resultater fra livskvalitets-/Incontinence Quality of Life (I-QOL) undersøgelser viste sig signifikant forbedret i gruppen med duloxetin-behandlede patienter sammenlignet med placebo-gruppen (9,2 mod 5,9 i score forbedring, $p < 0,001$). Ved brug af en Patient Global Improvement (PGI) skala viste kvinder behandlet med duloxetin at vurdere deres symptomer på stressinkontinens som signifikant forbedret i forhold til kvinder på placebo (64,6% mod 50,1%, $p < 0,001$).

YENTREVE og tidligere operativ behandling af inkontinens: Der er begrænset data som tyder på, at fordelene ved YENTREVE ikke mindskes hos kvinder med stressinkontinens, som tidligere er blevet opereret for inkontinens.

YENTREVE og bækkenbundsøvelser: I løbet af et blindt, randomiseret, kontrolleret 12-ugers studie viste YENTREVE større reduktioner i IEF i forhold til enten placebobehandlingen eller med bækkenbundsøvelser alene. Kombinationsbehandling (duloxetin + bækkenbundsøvelser) viste større forbedring både med hensyn til brug af bind og tilstandsspecifikke livskvalitetsmålinger end YENTREVE alene eller bækkenbundsøvelser alene.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med YENTREVE i alle undergrupper af den pædiatriske population med stressinkontinens (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Duloxetin indgives som en enkelt enantiomer. Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad af oxiderende enzymer (CYP1A2 og det polymorfe CYP2D6) efterfulgt af konjugation. Duloxetins farmakokinetik viser stor variation mellem patienter (generelt 50-60%), delvist på grund af køn, alder, ryger ikke-ryger status og CYP2D6 metaboliseringsstatus.

Absorption: Duloxetin absorberes godt efter peroral indgift med C_{maks} . 6 timer efter dosisindgift. Den absolutte orale biotilgængelighed for duloxetin lå på 32% til 80% (gns. på 50%). Fødeindtagelse udsætter tidspunktet for opnåelse af den maksimale serumkoncentration fra 6 til 10 timer og mindsker omfanget af absorptionen marginalt (omtrent 11%). Disse ændringer har ingen klinisk signifikans.

Fordeling: Duloxetin har en cirka 96% binding til humane plasmaproteiner. Duloxetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation: Duloxetin metaboliseres i udstrakt grad, og metabolitterne udskilles hovedsageligt med urinen. Både CYP2D6 og CYP1A2 katalyserer dannelsen af to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat af 4-hydroxy-duloxetin og sulfatkonjugat af 5-hydroxy-6-methoxy-duloxetin. På baggrund af *in vitro*-studier betragtes duloxetins cirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloxetins farmakokinetiske egenskaber er ikke blevet specifikt undersøgt hos kvinder, som har en ringe CYP2D6 metabolisering. Begrænsede data tyder på at duloxetin plasmaniveauet hos disse patienter er højere.

Elimination: Halveringstiden for duloxetin efter en oral dosis ligger på 8-17 timer (gns. 12 timer). Efter en intravenøs dosis ligger duloxetins plasma-clearance på 22-46 l/t. (gns. på 36 l/t.). Efter en oral dosis ligger den tilsyneladende plasma-clearance for duloxetin på 33-261 l/t. (gns. 101 l/t.).

Særlige patientgrupper

Køn: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem mænd og kvinder (den tilsyneladende plasmaclearance er omkring 50% lavere hos kvinder). Det overlap, der er i de kønsbaserede farmakokinetiske forskelle i clearanceområdet, retfærdiggør ikke en anbefaling om lavere dosis til kvindelige patienter.

Alder: Der er fundet farmakokinetiske forskelle mellem yngre og ældre kvinder (≥ 65 år) (AUC-værdien forøges med ca. 25%, og halveringstiden er ca. 25% længere hos ældre), selv om størrelsesordenen på disse forandringer ikke er tilstrækkelig til at retfærdiggøre dosisjusteringer.

Nedsat nyrefunktion: Patienter med terminal nyresygdom (ESRD) i dialysebehandling havde et dobbelt så højt duloxetin- $C_{maks.}$ og dobbelt så høje AUC-værdier som raske patienter. Farmakokinetiske data på duloxetin er begrænset hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion: Moderat leversygdom (Child-Pugh-gruppe B) påvirkede duloxetins farmakokinetik. Sammenlignet med raske patienter var den tilsyneladende plasma-clearance for duloxetin 79% lavere, den tilsyneladende terminale halveringstid var 2,3 gange længere, og AUC var 3,7 gange højere hos patienter med moderat leversygdom. Der er ikke foretaget studier af farmakokinetikken for duloxetin og dens metabolitter hos patienter med let eller svært nedsat leverfunktion.

Ammende mødre: Duloxetins fordeling i kroppen blev undersøgt hos 6 ammende kvinder, som havde født mindst 12 uger forinden. Der blev fundet duloxetin i modermælken. Steady-state koncentrationerne i modermælk er ca. en fjerdedel af plasmakoncentrationerne. Mængden af duloxetin i modermælk er ca. 7 $\mu\text{g}/\text{dag}$ under en dosering på 40 mg to gange dagligt. Laktationen påvirkede ikke farmakokinetikken for duloxetin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Duloxetin var ikke genotoksisk i en række standardtest og var ikke karcinogent hos rotter. I karcinogenitetsstudiet med rotter blev der set celler med flere cellekerner i leveren i fravær af andre histopatologiske ændringer. Den underliggende mekanisme og den kliniske relevans er uvis. Hunmus, som modtog duloxetin i 2 år, havde kun forøget incidens af hepatocellulære adenomer og karcinomer ved den høje dosis (144 mg/kg/dag), men disse blev betragtet som værende sekundære til den mikrosomale enzyminduktion i leveren. Relevansen af disse data for mus i forhold til mennesker kendes ikke. Hunrotter, som fik duloxetin før og under parring samt i den tidlige drægtighedsperiode, havde nedsat fødeindtagelse og kropsvægt, afbrydelse af brunstcyklussen, et nedsat indeks for levendefødsler og overlevelse af afkom samt forsinket vækst hos afkommet ved udsættelse for systemisk påvirkning estimeret til at være højst ved den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et embryotokicitetsstudie foretaget på kaniner blev der observeret en højere incidens af kardiovaskulære- og knogledeformationer, hvor hunkaninerne blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC). I et andet studie, hvor et andet salt af duloxetin blev testet, blev der ikke observeret nogen deformationer. Duloxetin fremkaldte adfærdsmæssige bivirkninger hos afkommet i et præ-/postnatal toxicitetsstudie med rotter, hvor hunrotter blev udsat for systemiske påvirkninger under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier med rotteunger viser en forbigående påvirkning af neuroadfærd samt signifikant nedsat kropsvægt og fødeindtagelse, induktion af leverenzymmer og hepatoceullær vakuolisering ved 45 mg/kg/dag. Duloxetins overordnede toksicitetsprofil hos rotteunger svarede til den beskrevet hos voksne rotter. Det niveau, hvor der ikke blev observeret virkninger, blev fastlagt til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Hypromellose
Hypromelloseacetatsuccinat
Saccharose
Saccharosekugler
Talcum
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat

Kapselskal

YENTREVE 20 mg

Gelatine
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Edible black ink

Edible ink:

Syntetisk sort jernoxid (E172)
Propylenglycol
Shellac

YENTREVE 40 mg

Gelatine
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Indigotin (E132)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Edible black ink

Edible ink:

Syntetisk sort jernoxid (E172)
Propylenglycol
Shellac

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) og polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) blister forseget med aluminiumfolie.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg er tilgængelig i pakninger med 28, 56 og 98 hårde enterokapsler.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg er tilgængelig i pakninger med 28, 56 og 98 og 140 hårde enterokapsler og i en multipakning med 196 (2 pakninger a 98) hårde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. august 2004

Dato for seneste fornyelse: 24. juni 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 40 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 40 mg hårde enterokapsler
Duloxetin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 40 mg duloxetin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde enterokapsler
56 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler
140 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/280/002 (28 hårde enterokapsler)
EU/1/04/280/003 (56 hårde enterokapsler)
EU/1/04/280/004 (98 hårde enterokapsler)
EU/1/04/280/005 (140 hårde enterokapsler)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

YENTREVE 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MULTIPAKNING INDRE KARTON TIL 40 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 40 mg hårde enterokapsler
Duloxetin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 40 mg duloxetin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 hårde enterokapsler.
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/280/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

YENTREVE 40 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MULTIPAKNING – YDRE KARTON TIL 40 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 40 mg hårde enterokapsler
Duloxetin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 40 mg duloxetin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 196 (2 pakninger a 98 hårde enterokapsler)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/280/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

YENTREVE 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

(40 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 40 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 20 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 20 mg hårde enterokapsler
Duloxetin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 20 mg duloxetin (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde enterokapsler
56 hårde enterokapsler
98 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/280/001 (56 hårde enterokapsler)

EU/1/04/280/007 (28 hårde enterokapsler)

EU/1/04/280/008 (98 hårde enterokapsler)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

YENTREVE 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

(20 MG HÅRDE ENTEROKAPSLER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 20 mg hårde enterokapsler
Duloxetine

2. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lilly

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

YENTREVE 40 mg hårde enterokapsler
YENTREVE 20 mg hårde enterokapsler
duloxetin (som hydrochlorid)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage YENTREVE
3. Sådan skal De tage YENTREVE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

YENTREVE indeholder det aktive stof duloxetin. YENTREVE øger indholdet af serotonin og noradrenalin i nervesystemet.

YENTREVE er et lægemiddel til oral indtagelse til behandling af stressinkontinens (SUI) hos kvinder.

Stressinkontinens er en medicinsk tilstand, hvor patienten oplever ufrivillig urinlækager under fysisk anstrengelse eller aktiviteter såsom latter, hoste, nysen, løft eller motion.

YENTREVE menes at virke ved at øge styrken i lukkemusklen i blæren, som holder urinen tilbage, når De ler, nyser eller udøver fysisk aktivitet.

Virkingen af YENTREVE forstærkes, når behandlingen kombineres med bækkenbundstræning.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage YENTREVE

TAG IKKE YENTREVE, hvis De

- er allergisk over for duloxetin eller et af de øvrige indholdsstoffer i YENTREVE (angivet i afsnit 6)
- har en leversygdom
- har svært nedsat nyrefunktion
- tager, eller inden for de sidste 14 dage har været i behandling med, en MAO-hæmmer (monoaminoxidasehæmmer) (se ”Brug af anden medicin sammen med YENTREVE”)
- tager fluvoxamin, som normalt anvendes til behandling af depression, ciprofloxacin eller enoxacin, som bruges mod infektioner

Fortæl Deres læge, hvis De har forhøjet blodtryk. Deres læge vil fortælle Dem, om De skal tage YENTREVE.

Advarsler og forsigtighedsregler

I følgende situationer kan De muligvis ikke bruge YENTREVE. Kontakt lægen, før De tager YENTREVE, hvis De:

- tager medicin imod depression (se ”Brug af anden medicin sammen med YENTREVE”)
- tager et naturlægemiddel, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*)
- har en nyresygdom
- tidligere har haft krampeanfald
- har haft mani
- lider af bipolar sygdom
- har øjenproblemer såsom visse typer af grøn stær (glaukom - forøget tryk i øjet)
- tidligere har lidt af blødningsforstyrrelser (tendens til blå mærker) især hvis De er gravid (se ”Graviditet og amning”)
- har risiko for lavt indhold af natrium i blodet (for eksempel hvis De tager vanddrivende medicin, især hvis De er ældre)
- er i samtidig behandling med medicin, som kan skade leveren
- samtidig tager anden medicin, som indeholder duloxetin (se ”Brug af anden medicin sammen med YENTREVE”)

YENTREVE kan give en følelse af uro eller manglende evne til at sidde eller stå stille. Hvis det sker for Dem, bør De fortælle Deres læge dette.

Lægemidler som YENTREVE (såkaldte SSRI/SNRI'er) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4). I nogle tilfælde er disse symptomer blevet ved efter ophør med behandlingen.

Selvmodstanker og forværring af depression eller angstsygdom

Selvom YENTREVE ikke er godkendt til behandling af depression, bruges det aktive stof (duloxetin) også som en antidepressiv medicin. Hvis De har en depression eller lider af en angstsygdom, kan De af og til få tanker om at skade Dem selv eller begå selvmord. Særlig i starten af behandlingen med antidepressiva kan disse tanker blive forstærket, da det tager nogen tid før denne slags medicin virker, sædvanligvis omkring to uger, men af og til længere.

De vil mere sandsynligt tænke på dette, hvis De:

- tidligere har haft tanker om at begå selvmord eller at skade Dem selv.
- er en yngre person. Erfaringer fra undersøgelser har vist, at der er øget risiko for selvmordsadfærd hos unge under 25 år med psykiske forstyrrelser, som bliver behandlet med antidepressiv medicin.

Hvis De på noget tidspunkt får tanker om at skade Dem selv eller begå selvmord, skal De straks kontakte Deres læge eller skadestuen.

Det kan muligvis være til hjælp for Dem, hvis De fortæller en ven eller slægtning, at De har en depression eller en angstsygdom, og beder dem læse denne indlægsseddel. De kan bede dem om at fortælle det til Dem, hvis de synes, at Deres depression eller angstsygdom bliver værre, eller hvis de er bekymrede over ændringer i Deres adfærd.

Børn og unge under 18 år

YENTREVE bør ikke bruges til behandling af børn og unge under 18 år. De skal også være klar over at selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggression, modsættende adfærd og vrede) hyppigere er blevet observeret hos børn og unge behandlet med medicin af denne gruppe. Der foreligger endnu ikke data på langtidssikkerhed hos børn og unge hvad angår vækst, modning, kognitiv- og adfærdsudvikling ved brug af YENTREVE.

Brug af anden medicin sammen med YENTREVE

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det aktive stof (duloxetin) i YENTREVE bruges i andre lægemidler mod andre tilstande:

- diabetisk neuropatisk smerte, depression, angst og stressinkontinens

Brug af flere end et af disse lægemidler samtidig bør undgås. Spørg Deres læge, om De allerede tager andre lægemidler indeholdende duloxetin.

Deres læge bør afgøre, om YENTREVE kan tages sammen med anden medicin. **Start eller afbryd ikke behandlingen med medicin, det gælder også for medicin, som ikke er på recept samt naturlægemidler, før De har talt med Deres læge.**

De skal også kontakte Deres læge, hvis De tager noget af følgende:

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): De må ikke tage YENTREVE, hvis De tager, eller inden for de sidste 14 dage har taget et antidepressivt lægemiddel kaldet en MAO-hæmmer. Eksempler på MAO-hæmmere er bl.a. moclobemid (mod depression) og linezolid (antibiotika). Hvis De tager en MAO-hæmmer sammen med en række forskellige receptpligtige lægemidler, heriblandt YENTREVE, kan det medføre alvorlige og endda livstruende bivirkninger. De skal vente mindst 14 dage, efter at De er holdt op med at tage en MAO-hæmmer, før De må begynde at tage YENTREVE. De skal ligeledes vente mindst 5 dage, efter at De er holdt op med at tage YENTREVE, før De må begynde at tage en MAO-hæmmer.

Medicin der kan virke sløvende: Disse inkluderer medicin ordineret af Deres læge, herunder benzodiazepiner, stærk smertestillende medicin, antipsykotika, phenobarbital og sløvende antihistaminer.

Medicin der øger niveauet af serotonin: Triptaner, tramadol, tryptophan, SSRI-præparater (såsom paroxetin og fluoxetin), SNRI-præparater (såsom venlafaxin), tricykliske antidepressiva (såsom clomipramin, amitriptylin), petidin, perikon og MAO-hæmmere (såsom moclobemid og linezolid). Disse typer medicin øger risikoen for bivirkninger. Hvis De får usædvanlige symptomer, når De tager et af disse lægemidler sammen med YENTREVE, skal De kontakte Deres læge.

Orale antikoagulantia eller medicin, der påvirker blodpladerne: Medicin der fortynder blodet og modvirker dannelse af blodpropper. Disse lægemidler kan øge risikoen for blødninger.

Brug af YENTREVE sammen med mad, drikke og alkohol

YENTREVE kan tages med og uden mad. De bør udvise forsigtighed, hvis De drikker alkohol samtidig med, at De er i behandling med YENTREVE.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Fortæl Deres læge, hvis De bliver gravid, eller hvis De prøver at blive gravid, mens De tager YENTREVE. De bør kun bruge YENTREVE efter, at De har talt med Deres læge om de mulige fordele og mulige risici for Deres ufødte barn.
- De skal sikre Dem, at Deres jordemoder og/eller læge ved, at De tager YENTREVE. Lignende præparater (SSRI'er) kan, når de tages under graviditeten, øge risikoen for en alvorlig lidelse kaldet persisterende pulmonal hypertension hos spædbørn (PPHN), hvilket gør barnet blåligt i huden og får det til at trække vejret hurtigere. Symptomerne opstår som regel inden for de første 24 timer efter at barnet er født. De skal omgående kontakte Deres jordemoder og/eller læge, hvis dette sker for Deres barn.
- Hvis De tager YENTREVE i slutningen af graviditeten, kan Deres barn udvise visse symptomer når det bliver født. Som regel opstår de ved fødslen eller inden for få dage efter fødslen. Symptomerne omfatter slappe muskler, skælven, spjætter, spisebesvær, vejrtrækningsproblemer og krampeanfald. De skal kontakte Deres læge eller jordemoder med henblik på råd og vejledning, hvis Deres barn udviser nogle af disse symptomer efter fødslen,

eller hvis De er bekymret for Deres barns helbred.

- Hvis De tager YENTREVE i slutningen af graviditeten, er der en øget risiko for kraftig vaginal blødning kort efter fødslen, især hvis De tidligere har haft blødningsforstyrrelser. Deres læge eller jordemoder skal gøres opmærksom på, at De tager duloxetin, så de kan rådgive Dem.
- Tilgængelige data fra brug af YENTREVE i de første tre måneder af graviditeten viser ikke en generel øget risiko for samlede fødselsdefekter hos barnet. Hvis YENTREVE tages i løbet af anden halvdel af graviditeten, kan der være en øget risiko for, at barnet fødes tidligt (yderligere 6 for tidligt fødte børn for hver 100 kvinder, der tager YENTREVE i anden halvdel af graviditeten), oftest mellem uge 35 og 36 af graviditeten.
- Fortæl Deres læge, hvis De ammer. Det anbefales ikke at bruge YENTREVE, mens De ammer. Spørg Deres læge eller apoteket til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

YENTREVE kan gøre Dem søvngig og svimmel. De må ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, før De ved, hvordan YENTREVE påvirker Dem.

YENTREVE indeholder saccharose

YENTREVE indeholder **saccharose**. Hvis Deres læge har fortalt Dem, at De ikke kan tåle visse sukkerarter, skal De kontakte Deres læge, inden De tager denne medicin.

YENTREVE indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage YENTREVE

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

YENTREVE er til oral brug. De skal synke kapslen hel sammen med et glas vand.

Den anbefalede dosis af YENTREVE er 40 mg to gange dagligt (om morgenen og sent eftermiddag/aften). Deres læge kan beslutte, at De skal starte Deres behandling med 20 mg to gange dagligt i to uger før stigning til dosis på 40 mg to gange dagligt.

Det kan være lettere at huske at tage YENTREVE, hvis De tager det på samme tidspunkter hver dag.

De må kun stoppe behandlingen eller ændre dosis efter aftale med lægen. For at De kan få det bedre, er det vigtigt, at Deres sygdom behandles korrekt. Hvis den ikke behandles, vil De måske ikke få det bedre, og Deres tilstand kan forværres og blive sværere at behandle.

Hvis De har taget for meget YENTREVE

Kontakt omgående lægen eller apoteket, hvis De har taget mere YENTREVE, end lægen har ordineret. Symptomer på overdosering inkluderer søvnighed, koma, serotonin syndrom (en sjælden bivirkning, som kan forårsage en unormal opstemthed, døsigthed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, svedtendens og muskelstivhed), krampeanfald, opkastning og hurtig puls.

Hvis De har glemt at tage YENTREVE

Glemmer De at tage en dosis, skal De tage den, så snart De kommer i tanke om det. Hvis det allerede er blevet tid til Deres næste dosis, skal De springe den glemte dosis over og blot tage en enkelt dosis, som De plejer. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. De må ikke tage mere YENTREVE pr. dag, end lægen har ordineret.

Hvis De holder op med at tage YENTREVE:

De må IKKE holde op med at tage kapslerne uden at have konsulteret Deres læge, heller ikke selv om De har fået det bedre. Hvis lægen mener, at De ikke længere behøver at tage YENTREVE, vil denne bede Dem reducere dosis over 2 uger.

Nogle patienter, som pludselig holdt op med at tage YENTREVE efter mere end 1 uges behandling, fik symptomer såsom:

- svimmelhed, prikkende følelse som når noget sover eller følelse af elektriske stød (især i hovedet), søvnforstyrrelser (livagtige drømme, mareridt, søvnløshed), træthed, søvnighed, rastløshed eller uro, angst, kvalme eller opkastning, rystelser (tremor), hovedpine, muskelsmerter, irritation, diaré, forøget tendens til at svede eller svimmelhed.

Disse symptomer er normalt ikke alvorlige og forsvinder inden for få dage, men hvis De oplever meget generende symptomer, skal De rådføre Dem med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne er normalt milde til moderate og forsvinder ofte efter en kort periode.

Meget almindelige bivirkninger (kan ske hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- kvalme, mundtørhed, forstoppelse
- træthed

Almindelige bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 10 patienter)

- appetitmangel
- søvnbesvær, ophidselse, mindre lyst til sex, angst, problemer med at falde i søvn
- hovedpine, svimmelhed, følelse af ugidelighed, søvnighed, rysten, følelseløshed inklusive følelseløshed eller prikken/snurren i huden
- sløret syn
- følelse af at være ”rundtosset” (vertigo)
- forhøjet blodtryk, rødmen
- diaré, mavesmerter, opkastning, halsbrand eller fordøjelsesbesvær
- øget svedtendens
- svaghed, kulderystelser

Ikke almindelige bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 100 patienter)

- halsbetændelse, som forårsager hæs stemme
- allergiske reaktioner
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen, hvilket kan medføre træthed og vægtøgning
- dehydrering (væskemangel)
- tænderskæren eller sammenbidte tænder, desorientering, manglende motivation, problemer med at opnå orgasme, mærkelige drømme
- nervøsitet, koncentrationsbesvær, ændret smagsoplevelse, dårlig søvnkvalitet
- store pupiller, synsforstyrrelser, følelse af tørre øjne
- tinnitus (opfattelse af lyd i øret, når der ingen lyd er), ørepine
- hjertebanken, hurtig og/eller uregelmæssig puls
- besvimelse
- øget tendens til at gabe
- opkastning af blod eller sort, tjærefarvet afføring (på grund af blod i afføringen), mave-tarmkatar, betændelseslignende tilstand (inflammation) i mundhulen, bøvsen, synkebesvær, luft i maven, dårlig ånde

- betændelse i leveren, som kan give mavesmerter og gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- (kløende) udslæt, natlig sveden, nældefeber, koldsved, øget tendens til blå mærker
- muskelsmerter, muskelstivhed, muskeltkræmper, sammenbidte kæber
- besvær med at påbegynde vandladning, smertefuld vandladning, behov for vandladning i løbet af natten, hyppig vandladning, unormal urinlugt
- unormal vaginalblødning, symptomer på overgangsalder
- brystmerter, kuldefølelse, tørst, varmfølelse
- vægttab, vægtøgning
- Yentreve kan medføre bivirkninger, som du måske ikke er opmærksom på, f.eks. forhøjede leverenzzymer eller forhøjede værdier af kalium, kreatinkinase, sukker eller kolesterol i blodet

Sjældne bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- alvorlige allergiske reaktioner, som forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed og hævelse af tunge eller læber
- lavt indhold af natrium i blodet (oftest hos ældre mennesker; symptomerne omfatter bl.a. svimmelhed, svaghed, forvirring, søvnighed eller udpræget træthed eller kvalme og opkastning; mere alvorlige symptomer er besvimelse, krampeanfald eller fald), syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH) selvmordshandlinger og -tanker, mani (overaktivitet, tanker, der løber løbsk, nedsat søvnbehov), hallucinationer, aggressivitet og vrede
- ”Serotoninsyndrom” (en sjælden bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsigthed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, tendens til at svede eller muskelstivhed), krampeanfald, pludselig, ufrivillig spjættent eller sitren i musklerne, følelse af rastløshed eller manglende evne til at sidde eller stå stille, problemer med at styre sine bevægelser f.eks. koordinationsbesvær eller ufrivillige muskelbevægelser, *restless legs* syndrom (stærk uro og krybende fornemmelse i underbenene)
- øget tryk i øjet (grøn stær, glaukom)
- svimmelhed, uklarhed eller besvimelse efter at have rejst sig op, kolde fingre og/eller tæer
- sammensnørret hals, næseblod
- hoste, hvæsende vejrtrækning og åndenød, som kan være ledsaget af en høj temperatur
- frisk rødt blod i afføringen, inflammation i tyktarmen (kan medføre diarré)
- leversvigt, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)
- Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig lidelse med blærer i huden, munden, øjnene og på kønsorganerne), alvorlige allergiske reaktioner, som kan forårsage hævelse i ansigtet eller halsen (angioødem), øget følsomhed over for sollys
- muskelsitren
- besværet eller manglende evne til at lade vandet, behov for hyppigere vandladning end normalt, nedsat urinmængde
- unormal menstruation herunder voldsom, smertefuld, uregelmæssig eller forlænget blødning, usædvanlig sparsom eller manglende menstruation, unormal mælkeproduktion
- kraftig vaginal blødning kort efter fødslen (postpartum blødning)
- fald (oftest hos ældre), unormal gangart

Meget sjældne bivirkninger (kan ske hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Skal opbevares i den originale emballage beskyttet mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

YENTREVE indeholder:

- **Aktivt stof:** Duloxetin. Hver kapsel indeholder 20 eller 40 mg duloxetin (som hydrochlorid).

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Kapselindhold: Hypromellose, hypromelloseacetatsuccinat, saccharose, saccharosekugler, talcum, titandioxid (E171), triethylcitrat (*se sidst i pkt. 2 for yderligere information om saccharose*)

Kapsellåg og -bund: Gelatine, natriumlaurilsulfat, titandioxid (E171), indigotin (E132), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172) og Edible black ink.

Edible black ink: Syntetisk sort jern oxid (E172), propylenglycol og shellac.

Udseende og pakningsstørrelser

YENTREVE er en hård enterokapsel. Hver YENTREVE kapsel indeholder pellets af duloxetinhydrochlorid med en belægning, som beskytter dem mod mavesyre.

YENTREVE findes i to styrker: 40 mg og 20 mg

40 mg kapslerne er orange og blå og har påskriften "40 mg" og koden "9545".

20 mg kapslerne er blå og har påskriften "20 mg" og koden "9544".

YENTREVE 40 mg findes i pakninger med 28, 56, 98, 140 og 196 (2 x 98) kapsler.

YENTREVE 20 mg findes i pakninger med 28, 56 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

Fremstiller: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +3726817 280

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0)30 6025800

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.