

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

YENTREVE 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

YENTREVE 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

20 mg duloxetine (hidroklorid formájában) kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Legfeljebb 37 mg szacharóz kapszulánként.

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

40 mg duloxetine (hidroklorid formájában) kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Legfeljebb 74 mg szacharóz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula.

YENTREVE 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

A kapszula teste átlátszatlan, kék színű, „20 mg” jelöléssel, kupakja átlátszatlan kék színű, „9544” jelöléssel ellátva.

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

A kapszula teste átlátszatlan, narancssárga színű, „40 mg” jelöléssel, kupakja átlátszatlan, kék színű, „9545” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A YENTREVE mérsékelt vagy súlyos stressz inkontinencia (SI) kezelésére javasolt nőknél.

A YENTREVE felnőttek kezelésére javallott.

További információkat lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A YENTREVE javasolt adagja 40 mg naponta kétszer, étkezéstől függetlenül. 2 - 4 hetes kezelés után a kezelés előnyeit és tolerálhatóságát újra kell értékelni. Néhány betegnél előnyös lehet két héten keresztül napi kétszer 20 mg adagolást alkalmazni, mielőtt a javasolt adagot napi kétszer 40 mg-ra emelnék. A dózis fokozatos emelése csökkentheti, de nem zárja ki a hányinger és szédülés kockázatát.

Mindazonáltal kevés adat áll rendelkezésre a napi kétszer 20 mg YENTREVE hatásosságának alátámasztására.

A placebokontrollos vizsgálatok során nem vizsgálták 3 hónapnál tovább a YENTREVE hatásosságát. A kezelés hasznosságát rendszeres időközönként újra kell értékelni.

A YENTREVE kombinációja medencefenék izom tornával (PFMT, Pelvic Floor Muscle Training) hatásosabb lehet, mint bármelyik kezelés egymagában. Megfontolandó az egyidejű medencefenék izom torna.

Májkárosodás

A YENTREVE-et tilos alkalmazni májkárosodáshoz vezető májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos veseműködési zavar esetén (kreatinin-clearance 30 - 80 ml/perc) dózismódosítás nem szükséges. A YENTREVE-et tilos alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc; lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A duloxetin biztonságosságát és hatásosságát stressz inkontinencia kezelésében nem vizsgálták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Speciális populációk

Idősek

Idősek kezelése során elővigyázatossággal kell eljárni.

A kezelés leállítása

Kerülendő a kezelés hirtelen leállítása. A YENTREVE-kezelés leállításakor a megvonási tünetek kockázatának csökkentése érdekében a dózist legalább 1 - 2 hét alatt fokozatosan kell lecsökkenteni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Amennyiben tűrhetetlen tünetek jelentkeznek az adag csökkentését vagy a kezelés leállítását követően, megfontolható az előzőleg alkalmazott dózis folytatása. Ezt követően a kezelőorvos csökkentheti az adagot, azonban fokozatosabb mértékben.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Májkárosodáshoz vezető májbetegség (lásd 5.2 pont).

A YENTREVE a nem szelektív, irreverzibilis monoaminoxidáz-inhibitorokkal (MAOI) kombinációban nem alkalmazható (lásd 4.5 pont).

A YENTREVE CYP1A2 gátlókkal, mint a fluvoxamin, ciprofloxacín vagy enoxacín együttesen nem alkalmazható, mert a kombináció magasabb duloxetin plazmakoncentrációt eredményez (lásd 4.5 pont).

Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.4 pont).

A YENTREVE-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban, amely hypertenzív krízis lehetséges kockázatával járhat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mánia és görcsrohamok

A YENTREVE csak elővigyázatossággal alkalmazható olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében mánia vagy bipoláris zavar diagnózisa és/vagy görcsrohamok szerepelnek.

Szerotonin-szindróma/neurolepticus malignus szindróma

Mint más szerotonerg szerek, úgy a duloxetin-kezelés esetében is előfordulhat egy potenciálisan életveszélyes állapot, a szerotonin-szindróma vagy a neurolepticus malignus szindróma (NMS), különösen egyéb szerotonerg szerekkel (beleértve az SSRI-ket, SNRI-ket, triciklusos antidepresszánsokat vagy triptánokat), a szerotonin metabolizmusát gátló szerekkel, mint a MAOI-k, vagy antipszichotikumokkal, illetve egyéb dopamin antagonistákkal (melyek befolyásolhatják a szerotonerg neurotranszmitter rendszereket) történő együtadás során (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A szerotonin-szindróma tünetei közé tartozhatnak a mentális állapot változásai (pl. agitáció, hallucinációk, kóma), a vegetatív instabilitás (pl. tachycardia, ingadozó vérnyomás, hyperthermia), neuromuskuláris eltérések (pl. hyperreflexia, koordinációs zavar) és/vagy gastrointestinalis tünetek (pl. hányinger, hányás, hasmenés). A szerotonin-szindróma a súlyosabb formájában hasonlíthat az NMS-hez, amely magában foglalja a hyperthermiát, az izommerevséget, az emelkedett szérumkreatin-kináz-szintet, a vegetatív instabilitást az életjelek esetleges gyors ingadozásával és a mentális állapot változását.

Amennyiben klinikailag indokolt a duloxetinnel és egyéb, olyan szerotonerg/neurolepticus szerekkel történő egyidejű kezelés, melyek befolyásolhatják a szerotonerg és/vagy a dopaminerg neurotranszmitter rendszereket, ajánlott a beteg gondos megfigyelése, különösen a kezelés kezdetén és az adagok emelésekor.

Orbáncfű

YENTREVE-et és orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények egyidejű alkalmazásakor gyakrabban fordulhatnak elő mellékhatások.

Mydriasis

Mydriasis előfordulását észlelték duloxetin alkalmazása során, ezért azoknál a betegeknek, akiknek emelkedett a szemnyomása, vagy akiknél fennáll az akut szűk-zugú glaucoma veszélye, a duloxetin felírása során elővigyázatosságra van szükség.

Vérnyomás és pulzus

Néhány betegnél a duloxetin-kezeléshez a vérnyomás emelkedése és klinikailag jelentős hypertonia társult. Ez a duloxetin noradrenerg hatásának következménye lehet. Különösen előzetesen fennálló hypertonia esetén jelentettek duloxetin alkalmazásakor hipertenzív krízis eseteket. Ezért ismert hypertonia és/vagy egyéb szívbetegség esetén a vérnyomás megfelelő ellenőrzése javasolt, különösen a kezelés első hónapja alatt. A duloxetint elővigyázatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknek, akiknek az állapotát ronthatja a szívfrekvencia növekedése vagy a vérnyomás emelkedése. Elővigyázatosság szükséges akkor is, ha a duloxetint olyan gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák, melyek csökkentik a duloxetin lebomlását (lásd 4.5 pont). Megfontolandó az adag csökkentése vagy a kezelés fokozatos leállítása azoknál a betegeknek, akik duloxetin használata mellett tartósan emelkedett vérnyomást észlelnek (lásd 4.8 pont). A duloxetin-terápia elkezdése ellenjavallt nem jól beállított magas vérnyomásban (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Hemodializált, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegeknek a duloxetin plazmakoncentrációja megemelkedik. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén lásd a 4.3 pontot. Enyhe vagy közepesen súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegekre vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

Vérzés

SSRI-k (selectív serotonin reuptake inhibitors, szelektív szerotonin reuptake gátlók) és SNRI-k (selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, szelektív szerotonin/noradrenalin reuptake gátlók) (beleértve a duloxetint) alkalmazásával kapcsolatosan vérzési rendellenességeket, például ecchymosis, purpura és gastrointestinalis vérzés előfordulását jelentették. A duloxetin fokozhatja a szülés utáni vérzés kockázatát (lásd 4.6 pont). Elővigyázatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akik antikoagulánst és/vagy más olyan gyógyszert szednek, amelyek tudottan befolyásolják a thrombocyták működését (pl. nem szteroid gyulladásgátlók vagy acetilszalicilsav), valamint azoknál, akiknek ismert vérzeshajlama van.

A kezelés leállítása

A kezelés leállításakor gyakoriak az elvonási tünetek, különösen akkor, ha a leállítás hirtelen történik (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatok során a kezelés hirtelen leállításakor észlelt nemkívánatos események a YENTREVE-vel kezelt betegek kb. 44%-ánál és a placebóval kezelték 24%-ánál fordultak elő.

Az SSRI és SNRI készítményeknél tapasztalt elvonási tünetek kockázata több tényezőtől függhet, ide tartozik a kezelés időtartama, a terápiás dózis és a dózis csökkentésének üteme. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a 4.8 pontban találhatóak. A tünetek általában enyhék vagy közepes fokúak, mindazonáltal néhány esetben súlyosak lehetnek. Többnyire a kezelés elhagyását követő első néhány napon jelentkeznek, azonban nagyon ritkán jeleztek ilyen tüneteket olyan betegeknél is, akik figyelmen kívül hagytak ki egy adagot. A tünetek általában korlátozottak és többnyire 2 héten belül megszűnnek, bár néhány esetben hosszabb ideig (2 - 3 hónapig vagy tovább) is fennállhatnak. Ezért tanácsos a duloxetin adagolást legalább 2 hét alatt fokozatosan, a beteg igénye szerint csökkenteni (lásd 4.2 pont).

Hyponatraemia

A YENTREVE alkalmazásakor hyponatraemiás eseteket, köztük olyan eseteket jelentettek, amikor a szérumban a nátriumszint 110 mmol/l alatti volt. A hyponatraemia oka lehet az elégtelen antidiuretikus hormon szekréciós szindróma (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH). A hyponatraemiás esetek többségéről idős betegeknél számoltak be, különösen akkor, ha a folyadékháztartás egyensúlyának közelmúltban történt változása vagy a folyadékháztartás egyensúlyának változására hajlamosító állapot is fennállt. Hyponatraemia fokozott kockázata esetén, úgymint időseknél, cirrhotikus vagy dehidrált betegeknél vagy diuretikum-kezelés esetén, elővigyázatosság szükséges.

Depresszió, szuicid gondolatok és viselkedés

Bár a YENTREVE javallatai között nem szerepel a depresszió kezelése, a duloxetin antidepresszánsok hatóanyaga is. Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat. Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebokontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évesnél fiatalabb betegeknél az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőknél fokozottabb, mint a placebót szedőknél.

Duloxetin-terápia során, illetve röviddel a kezelés abbahagyása után, szuicid gondolatokkal és szuicid viselkedéssel járó eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont). A kezelőorvos figyelmeztesse a beteget, hogy jelentse, ha bármikor nyomasztó gondolatai vagy érzései vagy depresszív tünetei

vannak. Ha a YENTREVE kezelés ideje alatt agitáció vagy depresszív tünetek alakulnak ki, szakorvoshoz kell fordulni, mivel a depresszió súlyos állapotnak minősül. Amennyiben antidepresszáns gyógyszeres kezelés indítása mellett döntenek, a YENTREVE fokozatos leépítése javasolt (lásd 4.2 pont).

Alkalmazás gyermekkorban és serdülőkorban, 18 év alatt

YENTREVE adása nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők kezelésére. A klinikai vizsgálatok során antidepresszánszal kezelt gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban figyeltek meg szuicid viselkedést (öngyilkossági kísérlet és szuicid gondolatok) és ellenséges magatartást (főként agresszivitás, ellenkezés és indulatosság), mint a placebo-csoportban. Amennyiben a klinikai szükségesség alapján mégis a kezelés mellett döntenek, szorosán ellenőrizni kell a beteget a szuicid tünetek megjelenését illetően. Ezenfelül gyermekeknél és serdülőknél hiányoznak a hosszú távú biztonságossági adatok a növekedést, az érést, valamint a gondolkodás- és viselkedésbeli fejlődést illetően

Duloxetint tartalmazó gyógyszerek

Néhány indikációban (diabetikus neuropathiás fájdalom kezelése, major depresszív zavar, generalizált szorongás, és stressz-vizeletinkontinencia) a duloxetin különböző kereskedelmi neveken van forgalomban. Kerülni kell egynél több ilyen készítmény alkalmazását.

Hepatitis/emelkedett májenzim-aktivitás

Duloxetin alkalmazásakor jelentettek májkárosodást, beleértve a májenzim-aktivitás nagyfokú emelkedését (több mint a normál érték felső határának tízszerese), hepatitist és sárgaságot (lásd 4.8 pont). A legtöbb eset a kezelés első hónapja alatt történt. A májkárosodás túlnyomórészt hepatocellularis típusú volt. Egyéb olyan gyógyszerek szedése esetén, melyek májkárosodást okozhatnak, a duloxetin alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Akathisia/pszichomotoros nyugtalanság

Duloxetin használatához akathisia kialakulása társult, melyet szubjektíve kellemetlen vagy lehangoló nyugtalanság és mozgáskényszer jellemez, a beteg képtelen nyugodtan ülni vagy állni. Ez leginkább a kezelés első néhány hete alatt fordulhat elő. Ezen tünetek kialakulása esetén az adagolás emelése ártalmas lehet.

Szexuális zavar

A szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI-k)/szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlók (SNRI-k) szexuális diszfunkció tüneteit okozhatják (lásd 4.8 pont). Beszámoltak olyan, hosszan tartó szexuális diszfunkcióról is, ahol a tünetek a SSRI/SNRI leállítása ellenére sem szűntek meg.

Szacharóz

A YENTREVE gyomornedv-ellenálló kemény kapszula szacharózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Monoaminoxidáz-inhibitorok (MAOI): A szerotonin-szindróma veszélye miatt a duloxetin a nem szelektív, irreverzibilis monoaminoxidáz-inhibitorokkal (MAOI-k) kombinációban, illetve a MAOI-kkal történő kezelés abbahagyását követő 14 napon belül nem alkalmazható. A duloxetin felezési ideje alapján legalább 5 napnak kell eltelnie a YENTREVE kezelés abbahagyását követően, mielőtt a MAOI-kezelést elindítanák (lásd 4.3 pont).

YENTREVE egyidejű alkalmazása szelektív, reverzibilis MAOI-kkal, mint a moklobemid, nem javasolt (lásd 4.4 pont). A linezolid nevű antibiotikum egy reverzibilis, nem szelektív MAO-gátló, és YENTREVE-vel kezelt betegeknek nem adható (lásd 4.4 pont).

CYP1A2 inhibitorai: Mivel a CYP1A2 szerepet játszik a duloxetin metabolizmusában, a YENTREVE erős CYP1A2-inhibitorokkal történő együttadása valószínűleg magasabb duloxetin-koncentrációkat eredményez. Az erős CYP1A2-inhibitor fluvoxamin (100 mg naponta egyszer) megközelítőleg 77%-kal csökkentette a duloxetin látszólagos plazmaclearance-ét, és hatszorosára növelte az AUC_{0-t}-t. Ezért a YENTREVE-et nem szabad együttesen alkalmazni erős CYP1A2-inhibitorokkal, mint amilyen a fluvoxamin (lásd 4.3 pont).

Központi idegrendszerre ható gyógyszerek: Elővigyázatosság javasolt, ha a YENTREVE-et egyéb, centrálisan ható gyógyszerekkel vagy hatóanyagokkal kombinációban alkalmazzák, beleértve az alkoholt és szedatív hatású gyógyszereket (pl. benzodiazepineket, morfin hatású szereket, antipszichotikumokat, fenobarbitált, szedatív hatású antihisztaminokat).

Szerotonerg szerek: Ritka esetekben szerotonin-szindrómát jelentettek olyan SSRI-t/SNRI-t szedő betegeknél, akik egyidejűleg szerotonerg gyógyszert is kaptak. Elővigyázatosságra van szükség, ha a YENTREVE-et együtt adják szerotonerg szerekkel, pl. SSRI-kkel, SNRI-kkel, triciklusos antidepresszánsokkal, pl. klomipraminnal vagy amitriptilinnel, MAO-gátlókkal, mint a moklobemid vagy linezolid, orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) vagy triptánokkal, tramadollal, petidinnel és triptofánnal (lásd 4.4 pont).

Duloxetin hatása egyéb gyógyszerekre

CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek: A CYP1A2 szubsztrátjának, a teofillinnek a farmakokinetikáját a duloxetin egyidejű adása (naponta kétszer 60 mg) nem változtatta meg szignifikáns módon.

CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek: A duloxetin közepes mértékben gátolja a CYP2D6-t. Napi kétszer 60 mg duloxetin és dezipramin (mely CYP2D6-szubsztrát) egyszeri adagjának együttes alkalmazásakor a dezipramin AUC-értéke háromszorosára nőtt. A duloxetin együttadása (40 mg naponta kétszer) 71%-kal növeli a tolterodin (2 mg naponta kétszer) egyensúlyi AUC-jét, de nem befolyásolja az aktív 5-hidroxi metabolit farmakokinetikáját, és dózismódosítás nem javasolt. Elővigyázatosságra van szükség a főként CYP2D6 által metabolizálódó gyógyszereknek (riszperidon, triciklusos antidepresszánsok, mint a nortriptilin, amitriptilin és imipramin) a duloxetinnel történő együttadásakor, különösen akkor, ha szűk a terápiás tartományuk (mint a flekainid, propafenon és metoprolol).

Orális fogamzásgátlók és egyéb szteroidok: *In vitro* vizsgálatok eredményei szerint a duloxetin nem indukálja a CYP3A katalitikus aktivitását. Specifikus *in vivo* gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Véralvadásgátlók és thrombocyt-aggregáció gátlók: Duloxetin és orális véralvadásgátlók vagy thrombocyt-aggregáció gátlók kombinációjakor a vérzés esetlegesen emelkedett kockázata miatt (mely farmakodinámiás interakciónak tulajdonítható) elővigyázatosságra van szükség. Ezenfelül beszámoltak az INR-értékek növekedéséről, amikor a duloxetint warfarinnal kezelt betegnél alkalmazták egyidejűleg. Mindazonáltal egészséges önkénteseknél a duloxetin és warfarin egy klinikai farmakológiai vizsgálat részeként történő egyidejű alkalmazása során dinamikus egyensúlyi állapotban nem eredményezett a kiindulási értékhez viszonyított klinikailag jelentős változást az INR-értékben, illetve az R- vagy S-warfarin farmakokinetikájában.

Egyéb gyógyszerek hatása a duloxetinre

Antacidák és H₂-antagonisták: A YENTREVE alumínium- és magnéziumtartalmú antacidákkal, vagy famotidinnel történő együttadása nem befolyásolta jelentősen a duloxetin 40 mg-os orális dózisa után a felszívódás sebességét vagy mértékét.

CYP1A2-induktorok: A populációs farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a dohányzók duloxetin plazmakoncentrációi majdnem 50%-kal alacsonyabbak, mint a nemdohányzóké.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

Állatkísérletekben a duloxetinnek nem volt hatása a hím termékenységre, és a nőstényre gyakorolt hatás is csak olyan adagoknál volt nyilvánvaló, amelyek anyai toxicitást okoztak.

Terhesség

Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak ki a duloxetin maximális klinikai expozíciónál alacsonyabb szisztémás expozíciós szintjeinek (AUC) esetében (lásd 5.3 pont).

Két nagy mintanagyságú, megfigyeléses vizsgálat nem utalt a jelentős kongenitális malformáció kockázatának általános növekedésére (az egyik, Amerikai Egyesült Államokban végzett vizsgálatban 2500 nőt kezeltek duloxetinnel az első trimeszterben, a másik, Európai Unióban végzett vizsgálatban pedig 1500 nőt kezeltek duloxetinnel az első trimeszterben). A konkrét malformációkkal, például a szívet érintő fejlődési rendellenességekkel kapcsolatos elemzés eredményei nem voltak egyértelműek.

Az Európai Unióban végzett vizsgálatban azoknál az anyáknál, akik a terhesség késői szakaszában (a 20. gesztációs hét és a szülés között bármikor) részesültek duloxetin-kezelésben, megnőtt a koraszülés kockázata (kevesebb mint kétszeresére, ami azt jelenti, hogy a terhesség késői szakaszában duloxetinnel kezelt minden 100 nő közül 6 további esetben fordult elő koraszülés). Az esetek többsége a 35. és 36. gesztációs hét során fordult elő. Ez az összefüggés az amerikai vizsgálatban nem volt megfigyelhető.

Az amerikai megfigyelésen alapuló adatok szolgáltatott bizonyítékot arra, hogy a szülés megelőző hónapban történt duloxetin-expozíciót követően a postpartum vérzés kockázata megnőtt (kevesebb mint 2-szeresére).

Epidemiológiai adatok arra utaltak, hogy az SSRI-k alkalmazása terhesség ideje alatt, különösen a terhesség késői szakaszában, emelheti az újszülöttkori persistens pulmonalis hypertonia (persistent pulmonary hypertension in the newborn /PPHN/) kockázatát. Bár nem végeztek vizsgálatot a PPHN SSRI-kezeléssel való összefüggését illetően, a hatásmechanizmust számításba véve (a szerotonin visszavétel gátlása), a duloxetin esetén a potenciális kockázat nem zárható ki.

Mint más szerotonerg gyógyszerek esetében is, az újszülöttnél előfordulhatnak gyógyszerelvonási tünetek, ha az anya nem sokkal a szülés előtt szedett duloxetint. A duloxetin megvonási tünetei közé tartozhat a hypotonia, tremor, nyugtalanság, táplálási nehézség, légzési distress és görcsrohamok. Az esetek többsége a születéskor vagy azt követően néhány napon belül történt.

A YENTREVE terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az ebből származó lehetséges előny nagyobb mint a magzatra gyakorolt esetleges kockázat. A nőknek javasolni kell, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha a kezelés ideje alatt teherbe esnek, vagy ezt tervezik.

Szoptatás

Hat olyan laktáló betegen végzett vizsgálat alapján, akik nem szoptatták gyermeküket, a duloxetin igen kis mértékben kiválasztódott az anyatejbe. A csecsemők becsült napi adagja az anyai dózis megközelítőleg 0,14%-a (lásd 5.2 pont). Mivel a duloxetin biztonságossága csecsemőknél nem ismeretes, a YENTREVE szedése szoptatás alatt nem javasolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A YENTREVE szedációt és szédülést okozhat. A betegeket tájékoztatni kell, hogy amennyiben szedációt vagy szédülést tapasztalnak, kerüljék az esetlegesen veszélyes munkákat, mint a gépjárművezetés vagy a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

Stressz inkontinenciában (SI) és az alsó húgyúti szakasz betegségeiben végzett klinikai vizsgálatok során a YENTREVE-vel kezelt betegeknél a leggyakoribb mellékhatás a hányinger, szájszárazság, fáradtság és székrekedés volt. A négy, 12 hétig tartó SI-ban végzett placebokontrollos klinikai vizsgálat (melyekbe 958 duloxetinnel és 955 placebóval kezelt beteget vontak be) adatainak elemzése szerint az észlelt nemkívánatos hatások jellemzően a kezelés első hetében jelentkeztek. Mindazonáltal a leggyakoribb nemkívánatos hatások többsége enyhe, ill. mérsékelt súlyosságú volt és a jelentkezést követő 30 napon belül megszűnt (pl. hányinger).

b. A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat a spontán jelentett és a stressz inkontinencia (SI) és más alsó húgyúti szakasz betegségei indikációban végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat tartalmazza.

1. táblázat: Mellékhatások

Becsült gyakoriság: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>					
		Laryngitis			
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>					
		Túlérzékenységek	Anafilaxiás reakció		
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>					
		Hypothyreosis			
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>					
	Étvágycsökkenés	Dehidráció	Hyperglykaemia (különösen diabeteses betegeknél számoltak be róla) Hyponatraemia SIADH ⁶		

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
<i>Pszichiátriai kórképek</i>					
	Insomnia Izgatottság Libido csökkenése Szorongás Alvászavar	Fogcsikorgatás Dezorientáció Apátia Szokásostól eltérő orgazmus Szokatlan álmok	Szucid viselkedés ^{5,6} Szucid gondolat ^{5,7} Mánia ⁶ Hallucinációk Agresszió és düh ^{4,6}		
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>					
	Fejfájás Szédülés Letargia Aluszékonyság Tremor Paraesthesia	Idegesség Figyelemzavar Ízérzészavar Nem pihentető alvás	Szerotoninszindróma ⁶ Görcsrohamok ^{1,6} Myoclonus Akathisia ⁶ Pszichomotoros nyugtalanság ⁶ Extrapiramidális tünetek ⁶ Dyskinesia Nyugtalan láb szindróma		
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>					
	Homályos látás	Mydriasis Látásromlás Szemszárazság	Glaucoma		
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>					
	Forgó jellegű szédülés	Tinnitus ¹ Fülfájás			
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>					
		Palpitatio Tachycardia	Supraventricularis arrhythmia, főként pitvarfibrilláció		Stressz-cardiomyopathia (takotsubo-cardiomyopathia)
<i>Érbetegségek és tünetek</i>					
	Magas vérnyomás ^{3,7} Kipirulás	Ájulás ² Vérnyomás emelkedés ³	Hypertoniás krízis ³ Orthostaticus hypotonia ² Hűvös végtagok		

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>					
		Ásítózás	Szorító érzés a torokban Orrvérzés Interstitialis tüdőbetegség ¹ Eosinophil pneumonia ⁶		
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>					
Hányinger Szájszárazság Székrekedés	Hasmenés Hasi fájdalom Hányás Dyspepsia	Gastrointestinalis vérzés ⁷ Gastroenteritis Stomatitis Eructatio Gastritis Dysphagia Flatulencia Halitosis	Haematochezia Microscopos colitis ⁹		
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>					
		Hepatitis ³ Emelkedett májenzim-szintek (ALAT, ASAT, alkalikus foszfatáz) Akut májkárosodás	Májelégtelenség ⁶ Sárgaság ⁶		
<i>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</i>					
	Fokozott verejtékezés	Bőrkiütés Éjszakai verejtékezés Urticaria Contact dermatitis Hideg verejtékezés Fokozott hajlam a véraláfutásra	Stevens-Johnson szindróma ⁶ Angioneurotikus oedema ⁶ Fotoszenzitivitási reakciók	Cutan vasculitis	
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>					
		Mozgásszervi fájdalom Izommerevség Izomgörcs Trismus	Izomrángás		

Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>					
		Nehezen induló vizelet Dysuria Nocturia Pollakisuria Szokatlan szagú vizelet	Vizeletretenció ⁶ Polyuria Gyengébb vizelet-sugár		
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>					
		Nőgyógyászati vérzés Menopauza tünetei	Menstruációs zavar Galactorrhoea Hyperprolactinaemia Postpartum vérzés ⁶		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>					
Kimerültség	Asthenia Hidegrázás	Mellkasi fájdalom ⁷ Elesés ⁸ Szokatlan érzés Hidegérzet Szomjúság Rossz közérzet Melegérzet	Járászavar		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>					
		Fogyás Hízás Koleszterinszint emelkedése Kreatininfoszfokináz emelkedése	Káliumszint emelkedése		

¹ A kezelés abbahagyása után jelentettek görcsrohamot és fülzúgást is.

² Jelentettek orthostaticus hypotoniát és ájulást, különösen a kezelés kezdetén.

³ Lásd 4.4 pont.

⁴ Jelentettek agressziót és dühöt, különösen a kezelés kezdetén vagy a kezelés abbahagyása után.

⁵ Öngyilkossági gondolatról és öngyilkos magatartásról szóló eseteket jelentettek a duloxetin-terápia alatt vagy a kezelés megszakítását követő korai időszakban (lásd 4.4 pont).

⁶ A forgalomba hozatal utáni felügyelet során jelentett mellékhatások becsült gyakorisága; ezeket nem figyelték meg a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban.

⁷ Statisztikailag nem különbözik szignifikáns mértékben a placebótól.

⁸ Időseknél (≥ 65 év) gyakoribbak voltak az elesések.

⁹ Az összes klinikai vizsgálati adaton alapuló becsült gyakoriság.

¹⁰ Placebokontrollos klinikai vizsgálatok alapján becsült gyakoriság.

c. Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A duloxetin-kezelés leállítása gyakran vezet elvonási tünetekhez, különösen akkor, ha a leállítás hirtelen történik. Leggyakrabban szédülést, szenzoros zavarokat (beleértve a paraesthesiát vagy az áramütésszerű érzéseket, különösen a fejben), alvászavart (beleértve az álmatlanságot és

élénk álmokat), kimerültséget, aluszékonyságot, nyugtalanságot vagy szorongást, hányingert és/vagy hányást, tremort, fejfájást, izomfájdalmat, ingerlékenységet, hasmenést, fokozott verejtékezést és forgó jellegű szédülést jelentettek.

Az SSRI és SRNI készítményeknél látott tünetek általában enyhék vagy mérsékeltek, és önmaguktól megszűnnek, mindazonáltal néhány esetben lehetnek súlyosak és/vagy hosszabb ideig fennállhatnak. Amennyiben a duloxetin-kezelés a továbbiakban nem szükséges, javasolt a duloxetin adagolást fokozatosan csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A duloxetinnel kezelt betegeknél észlelt, szívfrekvencia alapján korrigált QT-intervallum nem különbözött a placebóval kezelt betegektől. A duloxetinnel és placebóval kezelt betegek között nem észleltek klinikailag szignifikáns különbségeket a QT, PR, QRS vagy QTcB értékekben.

Diabeteses neuropathiás fájdalomban szenvedő betegek duloxetin-kezelésével kapcsolatban végzett három klinikai vizsgálat 12 hetes akut fázisában a duloxetinnel kezelt betegekben kismértékű, de statisztikailag szignifikáns éhomi vércukorszint-növekedést észleltek. A HbA1c-érték stabil volt mind a duloxetinnel kezelt, mind a placebo-csoportban. Ezen vizsgálatok kiterjesztési fázisában, melyek 52 hétig tartottak, a HbA1c-érték mind a duloxetin-, mind a hagyományos kezelésű csoportban nőtt, azonban az átlagos emelkedés 0,3%-kal nagyobb volt a duloxetinnel kezelt csoportjában. Az éhomi vércukorszint és az összkoleszterinszint is emelkedett kissé a duloxetinnel kezeltknél, míg a hagyományos kezelésű csoportban ezek a laboratóriumi értékek kissé csökkentek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásokat jelentettek 5400 mg-os duloxetin adagokkal, önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinációban. Előfordult néhány halálos kimenetel, elsősorban kombinált túladagolás eseteiben, azonban előfordult önmagában szedett duloxetinnel is, megközelítőleg 1000 mg adag esetében. A túladagolás jelei és tünetei közé tartozott (monoterápiában vagy más gyógyszerekkel kombinálva adott duloxetin esetén) az aluszékonyság, a kóma, a szerotonin-szindróma, görcsrohamok, hányás és tachycardia.

A duloxetinnek nincs ismert specifikus antidotuma, azonban ha szerotonin-szindróma alakul ki, megfontolható a specifikus kezelés (mint a ciproheptadin és/vagy a testhőmérséklet szabályozása). Szabad légutakat kell biztosítani. Javasolt az EKG és az alapvető életfunkciók monitorozása, valamint a megfelelő tüneti és szupportív kezelés. Gyomormosás végezhető, ha erre a bevétel után rövid idővel mód van, vagy azoknál a betegeknél, akiknek tünetei vannak. A felszívódás korlátozásában az aktív szén hasznos lehet. A duloxetin megoszlási térfogata nagy, és a forszírozott diurézis, a hemoperfúzió vagy a csereperfúzió valószínűleg nem hatásosak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antidepresszánsok. ATC kód: N06AX21

Hatásmechanizmus

A duloxetin egy kombinált szerotonin (5-HT) és noradrenalin (NA) reuptake gátló. Gyengén gátolja a dopamin visszavételt, és nincs szignifikáns affinitása a hisztaminerg, dopaminerg, kolinerg és adrenerg receptorokhoz.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletekben az 5-HT és NA emelkedett szintje a sacralis gerincvelőben a pudendális ideg stimulációjának fokozódásán keresztül megnövekedett urethralis harántcsíktolt sphincter izomtónushoz vezet; ez csak a vizeletürítési ciklus tárolási fázisában észlelhető. Úgy gondolják, hogy nőknél hasonló mechanizmus okozza az urethra erősebb záródását a vizelettárolás során fizikai stressz esetén, és ez magyarázhatja a duloxetin hatásosságát a SI-ban szenvedő nők kezelésében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A naponta kétszer 40 mg-os dózisban adott duloxetin hatásosságát a SI kezelésében négy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták; ezek során 1913 (22 - 83 éves) stressz inkontinenciában szenvedő nőt randomizáltak; közülük 958 beteg kapott duloxetint, és 955 placebót. A hatásosság fő mérőszáma a naplóban vezetett Inkontinencia Epizódok Frekvenciája (IEF) és az inkontinenciára vonatkozó életminőségi kérdőív pontszám (I-QOL) volt.

Inkontinencia Epizódok Frekvenciája: A duloxetinnel kezelt csoportnál mind a négy vizsgálatban 50%-kal vagy többel csökkent az IEF átlagértéke a placebo csoportban észlelt értékekkel összehasonlítva, ami átlagosan 33% volt. Minden orvosi vizsgálat alkalmával különbségek mutatkoztak 4 heti (duloxetin 54%, ill. placebo 22%), 8 heti (duloxetin 52%, ill. placebo 29%), illetve 12 heti (duloxetin 52%, ill. placebo 33%) kezelés után.

Egy további, súlyos SI esetekre korlátozó vizsgálatban a duloxetinre adott válasz már két héten belül kialakult.

A YENTREVE hatásosságát nem értékelték 3 hónapnál hosszabb ideig a placebokontrollos vizsgálatok során. Enyhe SI (randomizált vizsgálatok meghatározása szerint kevesebb, mint 14 inkontinencia epizód hetente) esetében nem igazolódott a YENTREVE alkalmazásának klinikai előnye placebóval összehasonlítva. Lehetséges, hogy ezeknek a nőknek a YENTREVE nem nyújt előnyt azon felül, amit a konzervatívabb viselkedésbeli változtatások biztosítanak.

Életminőség: az inkontinencia életminőség (incontinence quality of life, I-QOL) kérdőív pontszámai szignifikánsan javultak a duloxetinnel kezelt csoportban a placebo csoporttal összehasonlítva (9,2, ill. 5,9 pont javulás, $p < 0,001$). Egy globális javulási skála (PGI) használata során szignifikánsan több duloxetint alkalmazó nő gondolta úgy, hogy javultak a stressz inkontinencia tünetei, mint a placebót használók (64,6%, ill. 50,1%, $p < 0,001$).

YENTREVE és előzetes inkontinencia műtét: Kevés adat utal arra, hogy a YENTREVE haszna nem csökkent azoknál a betegeknél, akik előzetesen műtéten estek át.

YENTREVE és medencefenék izom torna (Pelvic Floor Muscle Training; PFMT): Egy 12 hetes vak, randomizált, kontrollos vizsgálatban a YENTREVE jobban csökkentette az IEF-t, mint a placebo kezelés, vagy a PFMT önmagában. Kombinált kezelés (duloxetin + PFMT) esetén ritkábban kellett betétet használni és az állapotra jellemző életminőség mérőszámai nagyobb javulást mutattak, mint a YENTREVE-vel vagy a PFMT-vel önmagában.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Yentreve vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől stressz inkontinencia kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A duloxetin egyszeres enantiomer formájában alkalmazzák. A duloxetin nagymértékben metabolizálódik oxidatív enzimek (CYP1A2 és a polimorf CYP2D6) segítségével, amit konjugáció követ. A duloxetin farmakokinetikája nagy egyéni különbségeket mutat (általában 50 – 60%), részben a nem, a kor, a dohányzás és a CYP2D6 metabolizációs státusz következtében.

Felszívódás: A duloxetin orális adást követően jól felszívódik, a C_{max} a bevételt követően 6 órával alakul ki. A duloxetin abszolút orális biohasznosulása 32-80% (átlag 50%; n=8 vizsgált személy). Az étkezés 6 órától 10 órára nyújtja a csúskoncentráció kialakulását és kis mértékben (körülbelül 11%) csökkenti a felszívódás mértékét.

Eloszlás: A duloxetin körülbelül 96%-ban kötődik emberi plazmafehérjékhez. A duloxetin kötődik mind az albuminhoz, mind az alfa-1 savas glikoproteinhez. A fehérjekötődést a vese- vagy májkárosodás nem befolyásolja.

Biotranszformáció: A duloxetin nagymértékben metabolizálódik, és a metabolitok főleg a vizeletben választódnak ki. A CYP2D6 és a CYP1A2 is katalizálja a két fő metabolit, a glukuronid konjugátum, a 4-hidroxi duloxetin, és a szulfát konjugátum, az 5-hidroxi,6-metoxi duloxetin kialakulását. *In vitro* vizsgálatok alapján a duloxetin keringő metabolitjai farmakológiailag inaktívak. A duloxetin farmakokinetikáját nem vizsgálták olyan betegekben, akik CYP2D6 szempontjából gyenge metabolizálók. Néhány adat arra utal, hogy a duloxetin plazmaszintjei magasabbak ezekben a betegekben.

Elimináció: A duloxetin eliminációs felezési ideje orális alkalmazást követően 8 és 17 óra között van (átlagosan 12 óra). Intravénás adás után a duloxetin plazma clearance-e 22 - 46 l/óra (átlagosan 36 l/óra). Orális adást követően a duloxetin látszólagos plazma clearance-e 33 - 261 l/óra (átlagosan 101 l/óra).

Speciális populációk

Nem: A férfiak és nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (nőknél a látszólagos plazma clearance kb. 50%-kal alacsonyabb). A clearance tartomány átfedése alapján ezek a nemhez kötött farmakokinetikai eltérések nem indokolják nőbetegek részére alacsonyabb adagok adását.

Életkor: Az idősebb (≥ 65 év) és fiatalabb nők között találtak farmakokinetikai különbségeket (az időseknél az AUC kb. 25%-kal nő, és a felezési idő kb. 25%-kal hosszabb), azonban ezeknek az eltéréseknek a nagysága nem elégséges ahhoz, hogy dózismódosításra legyen szükség. Általános javaslatként idősek kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás: A dialízis kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek a duloxetin C_{max} értéke és AUC értékei kétszeresei az egészségeseknek mért értékeknek. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban korlátozottan állnak rendelkezésre a duloxetin farmakokinetikai adatai.

Májkárosodás: A közepesen súlyos májbetegség (Child-Pugh B osztály) befolyásolja a duloxetin farmakokinetikáját. Egészséges egyénnel összehasonlítva a duloxetin látszólagos plazma clearance-e 79%-kal volt kisebb, a látszólagos terminális felezési idő 2,3-szor volt hosszabb, és az AUC 3,7-szer volt nagyobb a közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek. Enyhe vagy súlyos májelégtelenségben nem vizsgálták a duloxetin és metabolitjainak farmakokinetikáját.

Szoptató anyák: 6 szoptató nőnél (legalább 12 héttel a szülést követően) vizsgálták a duloxetin eloszlását. A duloxetin megtalálható az anyatejben, és steady state koncentrációi a vérben mért értékeknek megközelítőleg egyenyeve. Az anyatejben lévő duloxetin mennyisége kb. 7 $\mu\text{g}/\text{nap}$,

napi kétszer 40 mg adagolás mellett. A szoptatás nem befolyásolta a duloxetin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A duloxetin a standard vizsgálatok során nem volt genotoxikus és patkányoknál nem volt karcinogén. A patkányokban végzett karcinogenitási vizsgálatban, a májban többmagvú sejteket észleltek egyéb hisztopatológiai elváltozások nélkül. Az ezt létrehozó mechanizmus és ennek klinikai jelentősége nem ismeretes.

A 2 évig duloxetint kapó nőtény egerekben csak nagy adagok esetén (144 mg/kg/nap) nőtt a hepatocellularis adenoma és carcinoma gyakorisága, de ezt a hepatikus mikroszomális enzimindukció következményének tartották. Az egéren szerzett adatok humán jelentősége nem ismert. A pázás előtt és után, valamint a korai vemhesség ideje alatt duloxetint kapó nőtény patkányoknál legfeljebb a maximális klinikai expozíciónak megfelelő (AUC) szisztémás expozíciós szint mellett csökkent az anyai táplálék felhasználás és a testsúly, az ösztroz ciklus megszakadása volt észlelhető, csökkent az élve születés aránya és az utódok túlélése, valamint az utódok növekedési retardációját tapasztalták. Egy nyulakban végzett embriotoxicitási vizsgálatban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti szisztémás expozíciós szint mellett cardiovascularis és csont malformatiók magasabb incidenciáját észlelték. Egy másik, a duloxetin előbbtől különböző sóját magasabb adagban alkalmazó vizsgálatban nem észleltek malformatiót. A patkányokban végzett prenatális/postnatális toxicitási vizsgálatok során a duloxetin adverz viselkedési hatásokat idézett elő az utódokban a maximális klinikai expozíció (AUC) alatti adagok esetében.

Juvenilis patkányokon végzett vizsgálatok átmeneti neurobehaviorális hatásokat, valamint jelentősen csökkent testtömeget és táplálékfogyasztást, májenzim indukciót és hepatocellularis vakuolizációt mutattak ki 45 mg/ttkg/nap adagnál. A duloxetin általános toxicitási profilja juvenilis patkányoknál hasonló volt ahhoz, amit felnőtt patkányokon tapasztaltak. A mellékhatást nem okozó dózisszintet 20 mg/ttkg/nap értékben állapították meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

Hipromellóz
Hipromellóz-acetát-szukcinát
Szacharóz
Cukor szemcsék
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Trietil-citrát

Kapszulahéj

YENTREVE 20 mg
Zselatin
Nátrium-lauril-szulfát
Titán-dioxid (E171)
Indigókármin (E132)
Ehető fekete jelölőfesték

Ehető jelölőfesték:
Szintetikus fekete vas-oxid (E172)
Propilénlikol

Sellak

YENTREVE 40 mg

Zselatin

Nátrium-lauril-szulfát

Titán-dioxid (E171)

Indigókármin (E132)

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Ehető fekete jelölőfesték

Ehető jelölőfesték:

Szintetikus fekete vas-oxid (E172)

Propilénglikol

Sellak

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium fóliával lezárt, polivinilklorid (PVC), polietilén (PE) és poliklórtrifluoroetilén (PCTFE) buborékcsomagolás.

YENTREVE 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

A YENTREVE 20 mg 28, 56 és 98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

A YENTREVE 40 mg 28, 56, 98 és 140 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó csomagolásban, illetve 196 (minden csomagban 2 darab, 98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó doboz) gyomornedv-ellenálló kemény kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. augusztus 11.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. június 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Lilly S.A.
Avda. de la Industria N° 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spanyolország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ A 40 MG-OS GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULÁKHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
56 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
140 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/280/002 (28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)
EU/1/04/280/003 (56 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)
EU/1/04/280/004 (98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)
EU/1/04/280/005 (140 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

YENTREVE 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZA A 40 MG-OS GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULÁKHOZ (blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula. Gyűjtőcsomagolás részei, önmagukban nem eladhatók.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/280/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

YENTREVE 40 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA A 40 MG-OS GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULÁKHOZ (blue box -szal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg duloxetin (hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 196 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula (2 darab, 98 kapszulát tartalmazó doboz)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/280/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

YENTREVE 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
(40 mg-os gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetine

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ A 20 MG GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ KEMÉNY KAPSZULÁKHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

YENTREVE 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetine

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg duloxetine (hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon áttörtendő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/280/001 (56 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)

EU/1/04/280/007 (28 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)

EU/1/04/280/008 (98 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

YENTREVE 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK
(20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

YENTREVE 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetine

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

YENTREVE 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

YENTREVE 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
duloxetin (hidroklorid formájában)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a YENTREVE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a YENTREVE szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a YENTREVE-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a YENTREVE-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a YENTREVE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A YENTREVE duloxetin hatóanyagot tartalmaz. A YENTREVE növeli a szerotonin és a noradrenalin szintjét az idegrendszerben.

A YENTREVE a stressz inkontinencia (SI) kezelésére szolgáló gyógyszer nőknél, melyet szájon át kell bevenni.

A stressz inkontinencia olyan állapot, amikor akaratlanul ürül, vagy elcsepeg a vizelet fizikai terhelés, vagy olyan tevékenységek során, mint a nevetés, köhögés, tüszentés, emelés vagy testmozgás.

Úgy gondolják, hogy a YENTREVE a hatását a nevetés, tüszentés vagy fizikai aktivitás alatt a vizelet visszatartásért felelős izom erejének fokozásán keresztül fejti ki.

A YENTREVE hatásosságát fokozza, ha ún. medencefenék izom tornával együtt alkalmazzák.

2. Tudnivalók a YENTREVE szedése előtt

NE szedje a YENTREVE-et, ha

- allergiás a duloxetinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- májbetegsége van;
- súlyos vesebetegsége van;
- monoaminoxidáz-gátló (MAOI) hatóanyagú gyógyszert szed vagy szedett az elmúlt 14 napban (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a YENTREVE” című pontot);
- fluvoxamint (általában depresszió kezelésére használják), ciprofloxacint vagy enoxacint (bizonyos fertőzések kezelésére használják) szed.

Beszéljen kezelőorvosával, ha magas vérnyomása vagy szívbetegsége van. Kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy szedhet-e YENTREVE-et.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A következőkben olyan okokat sorolunk fel, ami miatt a YENTREVE esetleg nem alkalmas Önnek. A YENTREVE szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- depresszió elleni gyógyszereket szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a YENTREVE”);
- orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményt szed;
- vesebetegsége van;
- a kórtörténetében görcsrohamok szerepelnek;
- a kórtörténetében mánia szerepel;
- bipoláris zavarban szenved;
- olyan szembetegsége van, mint például a glaukóma (emelkedett szembelnyomás) bizonyos fajtái;
- vérzéses rendellenesség szerepel a kórtörténetében (hajlamos véraláfutás kialakulására), különösen, ha Ön terhes (lásd „Terhesség és szoptatás”);
- fennáll Önénél az alacsony nátrium-szint kockázata (pl. ha vízhajtókat szed, különösen idősebb korban);
- egyéb olyan gyógyszert szed, mely májkárosodást okozhat;
- egyéb duloxetint tartalmazó gyógyszereket szed (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a YENTREVE” című pontot).

A YENTREVE okozhat nyugtalanságot vagy a nyugodt ülésre vagy állásra való képtelenséget. Értesítse kezelőorvosát, ha ezt tapasztalja.

Ezenkívül feltétlenül forduljon kezelőorvosához:

Ha nyugtalanság, hallucinációk, a koordináció elvesztése, szapora szívverés, emelkedett testhőmérséklet, gyors vérnyomásváltozás, fokozott reflexek, hasmenés, kóma, hányinger, hányás jeleit és tüneteit tapasztalja, mivel Ön szerotonin-szindrómában szenvedhet. Legsúlyosabb formájában a szerotonin-szindróma hasonlíthat a neuroleptikus malignus szindrómára (NMS). Az NMS jelei és tünetei közé tartozhatnak a láz, a szapora szívverés, az izzadás, a súlyos izommerevség, a zavartság, a megnövekedett izomenzimszintek (vérvizsgálattal állapítható meg).

Az olyan gyógyszerek, mint a YENTREVE (az úgynevezett SSRI-k/SNRI-k) szexuális zavar tüneteit okozhatják (lásd 4. pont). Egyes esetekben ezek a tünetek a kezelés leállítását után is fennálltak.

Öngyilkossági gondolatok és depressziójának vagy szorongásos betegségének súlyosbodása

Bár a YENTREVE javallatai között nem szerepel a depresszió kezelése, a duloxetin antidepresszáns gyógyszerek hatóanyaga is. Ha Ön depresszióval és/vagy szorongással járó betegségben szenved, előfordulhatnak önkárosító vagy öngyilkos gondolatai. Ezek gyakoribbak lehetnek az antidepresszáns kezelés kezdeti szakaszában, mert ezeknél a gyógyszereknél a hatás kialakulásához időre van szükség. Ez általában két hét, de olykor hosszabb időbe is telhet.

Nagyobb valószínűséggel lehetnek ilyen gondolatai, ha:

- korábban voltak már öngyilkossági vagy önkárosító gondolatai;
- Ön egy fiatal felnőtt. Klinikai vizsgálatokból származó információk szerint az antidepresszánsokkal kezelt, pszichiátriai betegségben szenvedő fiatal felnőttek (25 évesnél fiatalabbak) esetén magasabb az öngyilkos magatartás kialakulásának veszélye.

Ha bármikor önkárosító vagy öngyilkossági gondolatai támadnak, azonnal keresse fel kezelőorvosát, vagy menjen kórházba.

Hasznos lehet, ha egy rokonának vagy közeli barátjának beszámol depressziójáról vagy szorongásos betegségéről, és megkéri, hogy olvassák el ezt a betegájékoztatót. Megkérheti

őket, hogy közöljék Önnel, ha úgy gondolják, hogy depressziója, vagy szorongása súlyosbodott, vagy ha az Ön magatartásában bekövetkező változások aggasztóak.

Gyermekek és serdülők 18 éves kor alatt

YENTREVE adása nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők kezelésére. Tisztában kell lennie azzal, hogy ilyen típusú gyógyszerrel kezelt gyermekeknél és serdülőknél nagyobb a kockázata olyan mellékhatásoknak, mint az öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, ellenséges viselkedés (főként agresszivitás, ellenkezés és indulatosság). Gyermekeknél és serdülőknél nem bizonyított a YENTREVE hosszú távú biztonságossága a növekedést, az érést, valamint a gondolkodás- és a viselkedésbeli fejlődést illetően.

Egyéb gyógyszerek és a YENTREVE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A YENTREVE hatóanyaga, a duloxetin, más gyógyszerekben is megtalálható, melyek egyéb betegségek kezelésére szolgálnak:

- diabéteszes neuropátiás fájdalom, depresszió, szorongás és a vizelet elcsepegése (inkontinencia).

Kerülni kell egynél több ilyen készítmény alkalmazását. Ha szed más duloxetin-tartalmú gyógyszert, beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a YENTREVE-et szedheti-e más gyógyszerekkel együtt. **Kezelőorvosával történt megbeszélés nélkül ne hagyja abba vagy kezdje el semmilyen gyógyszer szedését, a vény nélkül kaphatókét vagy gyógynövénytartalmúakét sem.**

Azt is közölje kezelőorvosával, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

Monoaminoxidáz-gátlók (MAOI): Nem szedheti a YENTREVE-et egy antidepresszáns gyógyszerrel, MAOI-val együtt, vagy annak leállítását követően 14 napon belül. MAOI-k közé tartozik pl. a moklobemid (egy depresszió elleni készítmény) és a linezolid (egy antibiotikum). Súlyos, vagy akár életet veszélyeztető mellékhatásokhoz vezethet, ha a MAOI-t számos vényköteles gyógyszerrel, közöttük a YENTREVE-vel együtt szedi. Legalább 14 napot kell várnia a MAOI szedésének abbahagyását követően, mielőtt a YENTREVE-et szedheti. A YENTREVE leállítása után 5 napot kell várni, hogy a MAOI szedését elkezdhesse.

Álmoságot okozó gyógyszerek: Ezek közé tartoznak a kezelőorvos által felírt gyógyszerek, mint benzodiazepinek, erős fájdalomcsillapítók, antipszichotikumok, fenobarbitál és antihisztaminok.

Szerotonin-szintet növelő gyógyszerek: Triptánok, tramadol, triptofán, bizonyos depresszió elleni gyógyszerek: SSRI-k (pl. paroxetin és fluoxetin), SNRI-k (mint a venlafaxin), triciklusos antidepresszánsok (pl. klomipramin, amitriptilin), petidin, orbáncfű és MAO-gátlók (mint a moklobemid és linezolid). Ezek a gyógyszerek fokozzák a mellékhatások kockázatát; ha szokatlan tüneteket észlel ezen gyógyszerek és a YENTREVE együttes szedése alatt, keresse fel kezelőorvosát.

Szájon át szedhető véralvadásgátlók vagy a vérlemezkék összecsapódása ellen ható gyógyszerek: Olyan gyógyszerek, amelyek hígítják a vért vagy gátolják a véralvadást. Ezek a készítmények növelhetik a vérzés kockázatát.

Az étel, az ital és az alkohol hatása a YENTREVE-re

A YENTREVE bevehető étkezés közben és attól függetlenül is. Óvatosnak kell lennie, ha a YENTREVE szedése alatt alkoholt fogyaszt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Közölje kezelőorvosával, ha a YENTREVE szedése alatt teherbe esik, vagy terhességet tervez. Csak akkor szedjen YENTREVE-et, ha előzetesen megbeszélte kezelőorvosával a kezelés lehetséges előnyeit és a magzatra gyakorolt mindenféle lehetséges kockázatot.
- Bizonyosodjon meg róla, hogy a szülésznő és/vagy a kezelőorvos tud arról, hogy Ön YENTREVE-et szed. Ha terhesség alatt szedik, az ehhez hasonló gyógyszerek (ún. SSRI-k) növelhetik egy perzisztens pulmonális hipertóniának (tartósan magas vérnyomás a tüdő ereiben – PPHN) nevezett súlyos állapot kockázatát, ami az újszülöttnél gyorsabb légzést és elkékülést okoz. Ezek a tünetek általában a születés utáni első 24 órában kezdődnek. Amennyiben ez előfordul az Ön gyermekével, azonnal szóljon a szülésznőnek és/vagy kezelőorvosának.
- Ha a terhesség vége körüli időszakban YENTREVE-et szed, gyermekénél felléphetnek bizonyos tünetek a szülés után. Ezek a tünetek általában a születéskor vagy az azt követő néhány napon belül kezdődnek. A tünetek közé tartozhat: petyhüdt izmok, remegés, nyugtalanság, elégtelen táplálkozás, légzésszavar és görcsrohamok. Ha gyermeke születése után ezek közül a tünetek közül bármelyik előfordul, vagy aggódik gyermeke egészsége miatt, szóljon kezelőorvosának vagy a szülésznőnek, akik megfelelő tanácsot tudnak adni.
- Ha a terhesség vége körüli időszakban YENTREVE-t szed, a szülés után közvetlenül jelentkező, túlzott mértékű hüvelyi vérzés kockázata megnő, különösen akkor, ha vérzéses rendellenesség szerepel a kórtörténetében. Kezelőorvosának vagy a szülésznőnek tudnia kell arról, hogy duloxetint szed, így tanácsot adhatnak Önnek.
- A terhesség első három hónapjában történő YENTREVE alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok nem igazolják, hogy általánosan megnő a születési rendellenességek kockázata a gyermeknél. Ha a YENTREVE-et a terhesség második felében szedik, akkor megnőhet a koraszülés kockázata (a terhesség második felében YENTREVE-et szedő minden 100 nő közül 6 további esetben fordul elő koraszülés), főként a terhesség 35. és 36. hetében.
- Közölje kezelőorvosával, ha szoptat. Szoptatás ideje alatt nem javasolt a YENTREVE szedése. Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az YENTREVE-től álmosnak érezheti magát vagy szédülhet. Ne vezessen gépjárművet, vagy üzemeltessen szerszámokat vagy gépeket, amíg nem tudja, hogy a YENTREVE hogyan hat Önre.

A YENTREVE szacharózt tartalmaz

A YENTREVE **szacharózt** tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A YENTREVE nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a YENTREVE-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A YENTREVE-et szájon át kell bevenni. A kapszulát egészben, egy korty vízzel kell lenyelni.

A YENTREVE javasolt adagja 40 mg naponta kétszer (reggel és késő délután/este). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a kezelést az első két hétben napi kétszer egy 20 mg-os kapszulával kezdí, mielőtt az adagot napi kétszer 40 mg-ra emelné.

Hogy ne felejtse el bevenni a YENTREVE-et, könnyebb, ha minden nap ugyanabban az időben veszi be.

Ne hagyja abba a YENTREVE szedését, illetve ne változtasson az adagján a kezelőorvos utasítása nélkül. Betegségének megfelelő kezelése fontos ahhoz, hogy Ön jobban érezhesse magát. Kezelés nélkül az Ön betegsége esetleg nem múlik el, illetve súlyosabbá és nehezebben kezelhetővé válhat.

Ha az előírtnál több YENTREVE-et vett be

Azonnal hívja a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az előírtnál több YENTREVE-et vett be. A túladagolás tünetei közé tartozik az álmoság, kóma, szerotonin-szindróma (ritka reakció, mely okozhat fokozott boldogságérzést, álmoságot, ügyetlenséget, nyugtalanságot, részegségérzést, lázat, verejtékezést vagy izommerevséget), görcsroham, hányás és gyors szívverés.

Ha elfelejtette bevenni a YENTREVE-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja, amilyen hamar eszébe jut. Azonban ha elérkezett a következő adag ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot, és csak a szokásos dózist vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ne vegyen be több YENTREVE-et, mint amennyit a kezelőorvosa egy napra előírt.

Ha idő előtt abbahagyja a YENTREVE szedését

A kezelőorvos utasítása nélkül NE hagyja abba a kapszulák szedését akkor sem, ha jobban érzi magát. Ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy már nincs szüksége a YENTREVE-re, 2 hét alatt fogja lecsökkenteni az adagot.

Néhány betegnél, akik a YENTREVE szedését hirtelen, legalább 1 hetes kezelést követően hagyták abba, az alábbi tünetek jelentkeztek:

- szédülés, bizsergő, szurkáló érzés, elektromos áramütésszerű érzés (különösen a fejben), alvászavarok (valóságosnak tűnő álmok, rossz álmok, álmatlanság), kimerültség, álmoság, nyugtalanság vagy izgatottság, szorongás, hányinger vagy hányás, remegés, fejfájás, izomfájdalom, ingerlékenység, hasmenés, fokozott verejtékezés vagy forgó jellegű szédülés.

Ezek a tünetek általában nem súlyosak, és néhány nap alatt elmúlnak, de ha problémát okoznak Önnek, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékelten súlyosak, és gyakran rövid időn belül megszűnnek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hányinger, szájszárazság, székrekedés;
- fáradtság.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- étvágytalanság;
- alvászavar, izgatottság, csökkent nemi vágy, szorongás, álmatlanság;
- fejfájás, szédülés, nehézkesség érzése, álmoság, remegés vagy zsibbadás, beleértve a bőr zsibbadását vagy bizsergését;
- homályos látás;
- szédülés vagy forgó jellegű szédülés;
- vérnyomás emelkedés, kipirulás;
- hasmenés, hasi fájdalom, hányás, gyomorégés vagy emésztési zavar;
- fokozott verejtékezés;
- gyengeség, borzongás.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- torokgyulladás, ami rekedtséget okoz;
- allergiás reakciók;
- a pajzsmirigy csökkent működése, ami fáradtságot vagy hízást okozhat;
- kiszáradás;
- fogcsikorgatás, a tájékozódás zavara, indítékhiány, az orgazmus elérésének nehézsége vagy hiánya, szokatlan álmok;
- idegesség, figyelemzavar, az ízérzés megváltozása, rossz minőségű alvás;
- pupillatágulat (pupilla: szembogár, a szem közepén lévő sötét pont), látászavar, szemszárazság;
- fülzúgás (hang észlelése a fülben olyankor is, amikor nincs külső hang), fülfájás;
- szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan szívverés;
- ájulás;
- gyakori ásítózás;
- vérhányás vagy fekete, ún. szurokszéklet, gyomor-, bélgyulladás, szájnyálkahártyagyulladás, bőfőgés, nyelési nehézség, szelek távozása, rossz lehelet;
- májgyulladás, mely hasi fájdalmat és a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződését okozhatja;
- (viszkető) kiütés, éjszakai verejtékezés, hólyagok, hideg verejtékezés, fokozott hajlam a véraláfutás kialakulására;
- izomfájdalom, izomfeszülés, izomgörcs, szájzár;
- a vizelet indításának nehézsége, fájdalmas vizeletürítés, éjszakai vizeletürítési kényszer, gyakori vizeletürítés, szokatlan szagú vizelet;
- kóros hüvelyi vérzés, menopauza (klimax) tünetei;
- mellkasi fájdalom, hidegérzet, szomjúság, melegérzet;
- fogyás, hízás;
- a YENTREVE-nek lehetnek olyan hatásai, amelyeket nem vesz észre, mint a májenzimek vagy a kálium-, kreatin foszfokináz-, vércukor- vagy koleszterinszint emelkedése a vérben.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- súlyos allergiás reakció, mely nehézlégzést vagy szédülést okoz nyelv- vagy ajakduzzanattal;
- alacsony nátriumszint (főleg idős embereknél, a tünetek közé tartozhat: szédülés, gyengeség, zavartság, álmoság vagy nagyfokú fáradtság, vagy hányinger vagy hányás, a súlyosabb tünetek: ájulás, görcsrohamok vagy elesés), a vizelet mennyiségét szabályozó, úgynevezett antidiuretikus hormon elégtelen termelődésének tünetegyüttese;
- öngyilkos viselkedés, öngyilkossági gondolatok, mánia (olyan rendellenesség, melynek tünetei a túlzott aktivitás, csapongó gondolatok és az alvásszükséglet csökkenése), érzécsalódások észlelése, erőszakosság és düh;
- „szerotonin-szindróma” (ritka reakció, mely okozhat: fokozott boldogságérzést, álmoságot, ügyetlenséget, nyugtalanságot, részegségérzést, lázat, verejtékezést vagy izommerevséget), görcsrohamok, hirtelen akaratlan izomrángások, nyugtalanság vagy képtelenség a nyugodt ülésre vagy állásra, a mozgások szabályozásának nehézsége, pl. a koordináció hiánya vagy akaratlan izommozgások, úgynevezett „nyugtalan láb szindróma”;
- megnövekedett szembelnyomás (zöld hályog, glaukóma);
- szédülés, szédélgés vagy ájulás felálláskor, a kéz- és/vagy lábujjak hidegsége;
- szorító érzés a torokban, orrvérzés;
- köhögés, ziháló légzés és légszomj, amelyeket láz kísérhet;
- élénkpiros vér a székletben, (hasmenéshez vezető) vastagbélgyulladás;
- májelégtelenség, a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság);
- Stevens-Johnson szindróma (súlyos betegség hólyagokkal a bőrön, a szájon, a szemek és a nemi szerveken), súlyos allergiás reakció, mely a bőr vagy a nyálkahártya hirtelen kialakuló duzzanatát váltja ki (úgynevezett angioödéma), napfény érzékenység;
- izomrángás;
- vizeletürítési nehézség, illetve képtelenség, a megszokottnál több vizelet ürítése, gyengébb vizeletsugár;
- a megszokottól eltérő menstruációs ciklusok, beleértve az erős, fájdalmas, szabálytalan vagy elhúzódó vérzéseket, szokatlanul enyhe vagy kimaradó vérzések, kóros anyatej-termelődés;
- szülés után közvetlenül jelentkező, túlzott mértékű hüvelyi vérzés;
- elesés (főleg idős embereknél), járászavar.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a bőr ereinek gyulladása (úgynevezett kután vaszkulitisz).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a „stressz-kardiomiopátiának” nevezett állapot jelei és tünetei, amelyek közé tartozhatnak a mellkasi fájdalom, a légszomj, a szédülés, az ájulás, a szabálytalan szívverés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a YENTREVE-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a YENTREVE?

A készítmény **hatóanyaga** a duloxetin.

20 vagy 40 mg duloxetint tartalmaz (hidroklorid formájában) kapszulánként.

Egyéb összetevők:

Kapszula tartalma: hipromellóz, hipromellóz-acetát-szukcinát, szacharóz, cukor szemcsék, talkum, titán-dioxid (E171), trietil-citrát
(a szacharózzal kapcsolatos további információkkal kapcsolatban lásd a 2. pont végét).

Kapszulahéj: zselatin, nátrium-lauril-szulfát, titán-dioxid (E171), indigókármin, vörös vasoxid és sárga vasoxid, ehető fekete jelölőfesték.

Ehető jelölőfesték: szintetikus fekete vas-oxid (E172), propilénlikol, sellak.

Milyen a YENTREVE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A YENTREVE gyomornedv-ellenálló kemény kapszula. Minden YENTREVE kapszula pelletekben tartalmazza a duloxetin hidrokloridot, és bevonata védelmet nyújt a gyomorsav ellen.

A YENTREVE két hatáserősségben kapható: 20 és 40 mg.

A 40 mg-os kapszula narancssárga és kék, „40 mg” és „9545”jelöléssel.

A 20 mg-os kapszula kék, „20 mg” és „9544”jelöléssel.

A YENTREVE 40 mg 28, 56, 98, 140 és 196 (2 x 98) kapszulát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A YENTREVE 20 mg 28, 56 és 98 kapszulát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Hollandia

Gyártó: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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 60 25 800

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 85 45 250

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a duloxetinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a **neurolepticus malignus szindrómára (NMS)** és a **stressz-cardiomyopathiára (takotsubo-cardiomyopathiára)** vonatkozó, a szakirodalomból, a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve azt a néhány esetet is, ahol szoros időbeli összefüggést, illetve pozitív de challenge-et és/vagy re challenge-et figyeltek meg, valamint figyelembe véve az esemény kialakulásának lehetséges mechanizmusát, a PRAC úgy véli, hogy a duloxetin alkalmazása és az NMS, valamint a stressz-cardiomyopathia (takotsubo-cardiomyopathia) kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a duloxetint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A duloxetinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az duloxetin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.