

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

YENTREVE 20 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti  
YENTREVE 40 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

YENTREVE 20 mg  
Kull kapsula għandha 20 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride).

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*  
Kull kapsula jista' kollha sa 37 mg sucrose

YENTREVE 40 mg  
Kull kapsula għandha 40 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride).

*Eċċipjent(i) b'effett magħruf*  
Kull kapsula jista' kollha sa 74 mg sucrose

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa gastro-reżistenti.

YENTREVE 20 mg  
Il-parti prinċipali ċelesti opak, stampat b' '20 mg' u għatu ċelesti opak, stampat b' '9544'.

YENTREVE 40 mg  
Il-parti prinċipali oranġjo opak, stampat b' '40 mg' u għatu ċelesti opak, stampat b' '9545'.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

YENTREVE huwa indikat għan-nisa għall-kura ta' Inkontinenza Awrinarja minħabba Sforz – (SUI) ta' grad moderat għal wiehed gravi.

YENTREVE huwa indikat għall-adulti.  
Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' YENTREVE hija ta' 40 mg darbtejn kuljum u mingħajr bżonn li tittiehed fuq l-ikel. Wara 2-4 ġimghat ta' kura, il-pazjenti għandhom jerġgħu jiġu eżaminati sabiex jiġu evalwati l-benefiċċju u t-tollerabilità tat-terapija. Xi pazjenti jistgħu jibbenefikaw billi jibdeu il-kura b' doża ta' 20 mg darbtejn kuljum għal ġimghatejn qabel ma jżidu d-doża għal dik rakkomandata ta' 40 mg darbtejn kuljum. Il-fatt li tibda b' doża aktar baxxa jista' jnaqqas għalkemm mhux jelimina r-riskju ta' tqalligh u sturdament.

Madankollu, it-tagħrif disponibbli huwa limitat biex tkun aċċertata l-effikaċja ta' YENTREVE 20 mg darbtejn kuljum.

L-effikaċja ta' YENTREVE ma kinitx evalwata għal tul ta' żmien ta' aktar minn 3 xhur fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo. Il-benefiċċju tal-kura għandu jerga' jiġi evalwat f' intervalli regolari.

Jista' jkun aktar effettiv li tassocja YENTREVE ma' programm ta' eżerċizzji biex jissahhu l-muskoli tal-qiegħ tal-pelvis (PFMT), milli tuża wieħed minnhom biss. Huwa rakkomandat li jkun ikkunsidrat li fl-istess żmien tal-kura b'YENTREVE ikun hemm ukoll programm ta' PFMT.

#### *Indeboliment epatiku*

YENTREVE ma jistax jintuża f'nisa b'mard tal-fwied li jwassal għal indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

#### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għall-pazjenti b' disfunzjoni renali hafifa jew moderata (tneħħija tal-kreatinina 30 sa 80 ml/min). YENTREVE ma jistax jintuża f' pazjenti b' indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min; ara sezzjoni 4.3).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' duloxetine fil-kura tal-inkontinenza awrinarja minhabba sforz ma ġewx studjati. M'hemmx tagħrif disponibbli.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Anzjani*

Trid toqgħod attent meta tkun qiegħed tikkura l-anzjani.

##### *Twaqqif tal-kura*

Għandu jiġi evitat twaqqif f' salt. Meta l-kura b'YENTREVE tkun ser titwaqqaf id-doża għandha tiġi mnaqqsa gradwalment fuq perijodu ta' mill-anqas ġimgħa sa ġimagħtejn sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' rtirar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jekk ifeġġu sintomi intollerabbli wara tnaqqis fid-doża jew wara twaqqif tal-kura, jista' jiġi kkunsidrat li terġa' tinbeda d-doża preċedenti ordnata. Sussegwentement, it-tabib jista' jkompli jnaqqas id-doża, iżda b'rata aktar gradwali.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Mard tal-fwied li jwassal għal indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

YENTREVE m'għandux jiġi użat flimkien ma' monoamine oxidase inhibitors irriversibbli u mhux selettivi – MAOIs (ara sezzjoni 4.5).

YENTREVE m'għandux jiġi użat flimkien ma' inibituri ta' CYP1A2, bħal fluvoxamine, ciprofloxacin jew enoxacin peress li dan iwassal għal konċentrazzjonijiet elevati ta' duloxetine fil-plażma (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment sever renali (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min) (ara sezzjoni 4.4).

Huwa kontra-indikat li tinbeda l-kura b'YENTREVE f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata li tista' tesponi l-pazjenti għal riskju potenzjali ta' križi ipertensiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

##### *Manija u aċċessjonijiet*

YENTREVE għandu jiġi użat b'attenzjoni f'pazjenti b'passat ta' manija jew b'dijanjozi ta' mard bipolari, u/jew aċċessjonijiet.

##### *Sindromu ta' serotonin/ Sindromu newrolettiku malinn*

Bħal kull sustanza serotonergika oħra, il-kura b'duloxetine tista' tikkawża s-sindromu ta' serotonin jew is-sindromu newrolettiku malinn (NMS - *neuroleptic malignant syndrome*), kundizzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, speċjalment jekk fl-istess hin ikunu qed jintużaw sustanzi serotonergiki oħra (li jinkludu SSRIs, antidepressivi triċiklici, SNRIs jew triptans), sustanzi li jnaqqsu l-metaboliżmu ta' serotonin bħal MAOIs jew antipsikotiċi jew antagonisti oħra ta' dopamine li jistgħu jaffettwaw is-sistemi ta' newrotrasmissjoni serotonergiki (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Is-sintomi tas-sindromu ta' serotonin jistgħu jinkludu tibdil fl-istat mentali (eż. aġitazzjoni, allucinazzjonijiet, koma), instabilità sotonomis (eż. takikardija, pressjoni tad-demem li mhijiex stabbli, ipertermija), aberrazzjonijiet newromuskulari (eż. iperriflessi, problemi ta' koordinazzjoni) u/jew sintomi gastrointestinali (eż. dardir, rimettar, dijarea). Fl-aktar forma severa tiegħu, is-sindromu ta' serotonin jista' jixbah lil NMS, li jinkludi ipertermja, riġidità fil-muskoli, livelli għoljin ta' creatine kinase fis-serum, instabilità awtonomika bil-possibbiltà ta' varjazzjonijiet ta' malajr fis-sinjali vitali u bidliet fl-istat mentali.

Jekk minħabba raġunijiet kliniċi ikun hemm il-bżonn li duloxetine jingħata fl-istess hin ma' sustanzi serotonergiki/newrolettiki oħra li jistgħu jaffettwaw is-sistemi ta' newrotrasmissjoni serotonergiki u/jew dopaminergiki, huwa rrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni bir-reqqa tal-pazjent speċjalment fil-bidu tal-kura u meta jkun hemm zidiet fid-doża.

##### *St.John's Wort*

Ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jkunu aktar komuni meta YENTREVE u preparazzjonijiet magħmulin mill-ħxejjex li fihom St.John's Wort (*Hypericum perforatum*) jintużaw fl-istess hin.

##### *Midrijasi*

Ġiet irrapurtata midrijasi b'assoċjazzjoni ma' duloxetine, għaldaqstant, duloxetine għandu jiġi ordnat b'attenzjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja fl-għajn, jew f'dawk b'riskju ta' glawkoma tat-tip *narrow angle* akuta.

##### *Pressjoni tad-demem u rata ta' taħbit il-qalb*

Duloxetine ġie assoċjat ma' żieda fil-pressjoni tad-demem u ipertensjoni klinikament sinifikanti f'xi pazjenti. Dan jista' jsehh minħabba l-effett noradrinerġiku ta' duloxetine. Kazijiet ta' križi ipertensiva b'duloxetine ġew irrapurtati, speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom l-ipertensjoni. Għaldaqstant, f'pazjenti li hu magħruf li għandhom l-ipertensjoni u/jew mard tal-qalb ieħor, huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demem tinzamm taħt osservazzjoni, speċjalment fl-ewwel xahar ta' kura. Duloxetine għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li l-kundizzjonijiet tagħhom jistgħu jiġu kompromessi b'żieda fir-rata ta' taħbit il-qalb jew żieda fil-pressjoni tad-demem. Għandha tingħata attenzjoni wkoll meta duloxetine jiġi wżat ma' prodotti mediċinali li jistgħu jdgħajjfu l-metaboliżmu tiegħu (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti li jgarrbu żieda sostanzjali fil-pressjoni tad-demem waqt li jingħataw duloxetine għandu jiġi kkunsidrat jew tnaqqis fid-doża jew sospensjoni gradwali (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'ipertensjoni mhux ikkontrollata m'għandux jinbeda duloxetine (ara sezzjoni 4.3).

##### *Indeboliment renali*

Pazjenti b'indeboliment renali sever, li għandhom bżonn emodijalizi (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min) ikollhom żieda fil-koncentrazzjoni ta' duloxetine fil-plażma. Għal pazjenti

b'indeboliment renali sever, ara sezzjoni 4.3. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni f'pazjenti b'disfunzjoni renali hafifa jew moderata.

#### *Emorragija*

Kien hemm rapporti ta' fsada mhux normali, bħal ekimozi, purpura, emorragija gastro-intestinali u emorragija wara l-ħlas b'inibituri selettivi ta' ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs) u inibituri ta' ġbir mill-ġdid ta' serotonin /noradrenaline (SNRIs), fosthom duloxetine. Duloxetine jista' jżid ir-riskju ta' emorragija wara l-ħlas (ara sezzjoni 4.6). Hija rrakkomandata l-attenzjoni f'pazjenti li qed jieħdu sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u/jew prodotti mediċinali magħrufa li jaffettwaw il-funzjoni tal-plejtlets (eż. NSAIDs jew acetylsalicylic acid (ASA)) u f'pazjenti li huwa magħruf li għandhom tendenza li jinfasdu.

#### *Twaqqif tal-kura*

Huma komuni s-sintomi ta' rtirar meta l-kura tiġi mwaqqfa, partikolarment jekk it-twaqqif isir f'daqqa waħda (ara sezzjoni 4.8). Fi provi kliniċi effetti avversi bit-twaqqif tal-kura f'daqqa sehhew f'madwar 44% ta' pazjenti b'kura ta' YENTREVE u 24% ta' pazjenti li ħadu l-placebo.

Ir-riskju ta' sintomi ta' rtirar li jidhru b'SSRIs u SNRIs jistgħu jiddependu minn hafna fatturi fosthom it-tul u d-doża tat-terapija u r-rata ta' tnaqqis fid-doża. L-aktar reazzjonijiet komuni li ġew irrapportati huma mniżżlin f'sezzjoni 4.8. Ġeneralment dawn is-sintomi jkunu ħfief għal moderati, madankollu, f'xi pazjenti jistgħu jkunu ta' intensità qawwiya. Is-soltu dawn jidhru fl-ewwel ftit jiem tat-twaqqif tal-kura, iżda kien hemm rapporti rari hafna ta' dawn is-sintomi f'pazjenti li involontarjament kienu nsew jieħdu d-doża. Ġeneralment dawn is-sintomi jgħaddu waħidhom u s-soltu jieqfu fi żmien ġimghatejn, għalkemm f'xi individwi jistgħu jdumu aktar (2-3-xhur jew aktar). Għalhekk huwa rrakkomandat li f'twaqqif tal-kura b'duloxetine jiġi mnaqqas bil-ftit il-ftit fuq perijodu ta' mhux anqas minn ġimghatejn, skond il-bżonnijiet tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

#### *Iponatrimja*

Meta ġie mogħti YENTREVE, ġiet irrapportata l-iponatrimja, li inkludew każijiet ta' livell ta' sodium fi serum ta' inqas minn 110 mmol/l. L-iponatrimja tista' ssehh minħabba sindromu ta' sekrezzjoni mhux f'loka tal-ormon anti-dijuretiku (SIADH). Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' iponatrimja ġew irrapportati fl-anzjani speċjalment f'dawk li għandhom ukoll storja reċenti ta' jew kundizzjoni li tagħmilhom aktar suġġetti għal żbilanċ fil-fluwidi. Tinħtieġ attenzjoni f'pazjenti f'riskju akbar ta' iponatrimja bħal anzjani, pazjenti b'ċirrozi jew deidratati jew pazjenti fuq kura ta' diuretiki.

#### *Depressjoni, każijiet ta' ħsibijiet ta' suwiċidju u mġiba*

Għalkemm YENTREVE mhuwiex indikat għal kura ta' depressjoni, is-sustanza attiva tiegħu (duloxetine) tezzisti wkoll bħala prodott mediċinali antidepressiva. Id-depressjoni hija assoċjata ma' riskju akbar ta' ħsibijiet suwiċidali, ħsara lill-persuna nnifisha, u suwiċidju (avvenimenti marbuta ma' suwiċidju). Dan ir-riskju jippersisti sakemm issehh tnaqqis sinifikanti tad-depressjoni. Billi waqt l-ewwel ftit ġimghat jew aktar ta' kura jista' ma jsehhx titjib, il-pazjenti għandhom jiġu osservati bir-reqqa sakemm dan it-titjib issehh. Hija esperjenza klinika ġenerali li r-riskju ta' suwiċidju jista' jżied fl-istadji bikrijin ta' fejqan. Huwa magħruf li pazjenti b'passat ta' avvenimenti marbuta ma' suwiċidju jew dawk li juru ammont sinifikanti ta' ħsibijiet ta' suwiċidju qabel ma tibda l-kura huma f'riskju oġhla li jkollhom ħsibijiet ta' suwiċidju jew ta' mġiba suwiċidali u għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa waqt il-kura. Analizi ta' numru ta' studji kliniċi kkontrollati bil-placebo ta' prodotti mediċinali antidepressivi li ntuzaw f'disturbi psikjatriċi wrew riskju oġhla ta' mġiba suwiċidali bl-antidepressivi meta mqabbla ma' placebo f'pazjenti iżgħar minn 25 sena.

Każijiet ta' ħsibijiet ta' suwiċidju u mġiba ta' tendenza għal suwiċidju ġew irrapportati waqt il-kura b'duloxetine jew ftit wara t-twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom iheggu lill-pazjenti sabiex jirrapportaw kull hsieb jew sentiment ta' dwejjaq jew sintomu depressiv f'kull ħin. Jekk waqt il-kura b'YENTREVE, il-pazjent jiżviluppa sintomi ta' aġitazzjoni jew sintomi depressivi, għandu jittiehed parir mediku speċjalizzat, peress li d-depressjoni hija kundizzjoni medika serja. Huwa rrakkomandat it-twaqqif gradwali ta' YENTREVE jekk tiġi meħuda d-deċisjoni li tinbeda kura farmakoloġika antidepressiva (ara Sezzjoni 4.2).

#### *Użu fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena*

YENTREVE m'għandux jintuża fil-kura ta' tfal u adolesxenti taħt it-18-il sena. Imgħiba assoċjata mas-suwiċidju (attentati ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju), u ostilità (l-aktar aggressjoni, imgħiba konfrontali, u rabja), kienu osservati aktar spiss fi provi kliniċi fuq tfal u adolesxenti kkurati b'anti-depressivi meta mqabbla ma' daww ikkurati bil-plaċebo. Jekk, minhabba neċċessità klinika, xorta wahda tittiehed id-deċiżjoni biex tinbeda l-kura, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-viċin għal manifestazzjoni ta' sintomi suwiċidali. Barra minn hekk, fit-tfal u fl-adolesxenti, it-tagħrif dwar is-sigurtà fit-tul f'dak li jirrigwarda l-iżvilupp tal-ġisem, il-maturazzjoni u l-iżvilupp konjittiv u tal-imgħiba, huwa nieqes.

#### *Prodotti mediċinali li fihom duloxetine*

Duloxetine huwa użat taħt trejdmarks differenti f'ħafna indikazzjonijiet (kura ta' uġiġħ newropatiku tad-dijabete, episodji depressivi maġġuri, disturb ta' ansjetà ġeneralizzata u l-inkontinenza ta' l-awrina minhabba sforz). L-użu fl-istess ħin ta' aktar minn wieħed minn dawn il-prodotti għandu jiġi evitat.

#### *Epatite/zieda fl-enzimi tal-fwied*

B'duloxetine ġew irrappurtati każijiet ta' ħsara fil-fwied, fosthom żidiet b'mod serju ta' enzimi tal-fwied (>10 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal), epatite u suffejra (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira tagħhom seħħew waqt l-ewwel ftit xhur ta' kura. Il-ħsara fil-fwied kienet l-aktar dik epatoċellulari. Duloxetine għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jkun fuq kura bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' ħsara fil-fwied.

#### *Akatizja/irrekwitezza psikomotorja*

L-użu ta' duloxetine ġie assoċjat ma' żvilupp ta' akatizja, ikkaratterizzata minn irrekwitezza soġġettivament mhux pjaċevoli jew ta' sofferenza u mill-ħtieġa ta' tharrik spiss flimkien ma' nuqqas ta' ħila li wieħed joqgħod bilqiegħda jew ma jitharrikx. Dan hu aktar probabbli li jseħħ fl-ewwel ftit ġimgħat ta' kura. F'pazjenti li jżviluppaw dawn is-sintomi, jista' jkun ta' detriment li tiżdied id-doża.

#### *Disfunzjoni sesswali*

Inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonina (SSRIs)/inibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonina norepinefrina (SNRIs) jistgħu jikkawżaw sintomi ta' disfunzjoni sesswali (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni sesswali fit-tul fejn is-sintomi komplew minkejja l-waqfien ta' SSRIs/SNRIs.

#### *Sucrose*

YENTREVE kapsuli gastro-reżistenti ibsin fihom sucrose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal fructose, assorbiment ħazin ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

#### *Sodium*

Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri tista' tghid essenzjalment 'mingħajr sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

*Inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs):* Minhabba r-riskju ta' sindromu ta' serotonin, duloxetine m'għandux jintuża flimkien ma' inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs) irriversibbli u mhux selettivi, jew fi żmien ta' mill-anqas 14-il ġurnata minn meta ġiet sospiża l-kura b'xi MAOI. Fuq il-bażi tal-half-life ta' duloxetine, għandhom jgħaddu mill-anqas 5 ijiem minn meta twaqqaf YENTREVE qabel jinbeda xi MAOI (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat l-użu fl-istess ħin ta' YENTREVE ma' MAOIs riversibbli u selettivi bħal moclobemide (ara sezzjoni 4.4). L-antibijotiku linezolid huwa MAOI riversibbli u mhux selettiv u m'għandux jingħata lill-pazjenti kkurati b'YENTREVE (ara sezzjoni 4.4).

*Inibituri ta' CYP1A2:* Peress li CYP1A2 huwa involut fil-metabolizmu ta' duloxetine, bl-użu fl-istess hin ta' duloxetine ma' inibituri qawwija ta' CYP1A2 hemm probabbiltà li jirriżultaw konċentrazzjonijiet ogħla ta' duloxetine. Fluvoxamine (100 mg darba kuljum), inibitur qawwi ta' CYP1A2, naqqas it-tneħħija tal-plażma apparenti ta' duloxetine b'madwar 77% u żied b'6 darbjet l-AUC<sub>0-t</sub>. Għaldaqstant, YENTREVE m'għandux jinghata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP1A2 bħal fluvoxamine (ara sezzjoni 4.3).

*Prodotti mediċinali li jaħdmu fuq is-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS):* Huwa rrakkomandat li YENTREVE jinghata b'attenzjoni meta jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali u sustanzi li jaħdmu b'mod ċentrali fosthom alkoħol u prodotti mediċinali sedattivi (eż. benzodiazepines, morfinomimetici, anti-psikotiċi, phenobarbital, anti-istamini sedattivi).

*Sustanzi serotonergici:* F'każi rari, ġie rrapportat sindromu ta' serotonin f'pazjenti li jużaw SSRIs/SNRIs fl-istess hin ma' sustanzi serotonergici. L-attenzjoni hija rrakkomandata jekk YENTREVE jintuża fl-istess hin ma' sustanzi serotonergici bħal SSRIs, SNRIs, antidipressivi triċikliċi bħal clomipramine jew amitriptyline, MAOIs bħal moclobemide jew linezolid, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) jew triptans, tramadol, pethidine u tryptophan (ara sezzjoni 4.4).

*Effett ta' duloxetine fuq prodotti mediċinali oħra*

*Prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP1A2:* Il-farmakokinetika ta' theophylline, sustrat ta' CYP1A2, ma' gietx affettwata b'mod sinifikanti meta ngħata flimkien ma' duloxetine (60 mg darbtejn kuljum).

*Prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP2D6:* Duloxetine huwa inibitur moderat ta' CYP2D6. Meta duloxetine jinghata f'doża ta' 60 mg darbtejn kuljum ma' doża waħda ta' desipramine, sustrat ta' CYP2D6, l-AUC ta' desipramine żdied bi tliet darbjet. L-AUC fiss ta' tolterodine (2 mg darbtejn kuljum) tiżdied b'71% meta jinghata flimkien ma' duloxetine (40 mg darbtejn kuljum), iżda ma jaffettwax il-farmakokinetika tal-metabolat attiv tiegħu 5-hydroxyl u mhux irrakkomandat li jsir aġġustament ta' doża. Hu rrakkomandat li YENTREVE jinghata b'attenzjoni jekk jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali li huma fil-biċċa l-kbira metabolizzati minn CYP2D6 (risperidone, anti-depressivi triċikliċi [TCAs] bħal nortriptyline, amitriptyline, u imipramine) speċjalment jekk għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (bħal flecainide, propafenone u metoprolol).

*Kontraċettivi orali u sustanzi sterojdi oħra:* Riżultati ta' studji *in vitro* juru li duloxetine ma' jstimulax l-attività katalitika ta' CYP3A. Studji speċifiċi *in vivo* ta' interazzjoni bejn il-mediċini ma' sarux.

*Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u kontra l-plejtlits:* Għandha tinghata attenzjoni meta duloxetine jinghata flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem b'mod orali u ma' sustanzi kontra l-plejtlits minhabba riskju potenzjali akbar ta' fsada. Żidiet fil-valuri ta' l-INR ġew irrappurtati meta duloxetine ngħata flimkien ma' warfarin. Madankollu, l-għoti fl-istess hin ta' duloxetine ma' warfarin taħt kundizzjonijiet fissi, f'volontiera b'saħħithom, bħala parti minn studju ta' farmakoloġija klinika, ma rriżultax f'tibdil klinikament sinifikanti fil-INR mil-linja bażi jew fil-farmakokinetika tal-R- jew S-warfarin.

*Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq duloxetine*

*Mediċini kontra l-aċtu fl-istonku u antagonisti ta' H<sub>2</sub>:* It-teħid ta' YENTREVE flimkien ma' mediċini kontra l-aċtu fl-istonku li fihom aluminium u magnesium jew ma' famotidine ma' kellhiex effett sinifikanti fuq ir-rata jew il-miżura ta' assorbiment ta' duloxetine wara li ngħatat doża orali ta' 40 mg.

*Sustanzi li jstimulaw CYP1A2:* Analizi farmakokinetiċi ta' popolazzjoni juru li min ipejjep għandu kważi 50% anqas konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' duloxetine meta mqabbla ma' min ma' jpejjipx.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### *Fertilità*

Fi studji fl-annimali, duloxetine ma kellu ebda effett fuq il-fertilità tar-raġel u effetti fin-nisa kienu evidenti biss b'dożi li kkawżaw tossiċità materna.

### *Tqala*

Studji fl-annimali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva f'livelli ta' esponiment sistemiku (AUC) ta' duloxetine anqas mill-massimu ta' l-espożizzjoni klinika (ara sezzjoni 5.3).

Żewġ studji kbar osservazzjonali ma jissuġġerux żieda fir-riskju iġenerali ta' malformazzjoni kongenitali maġġuri (wiehed mill-Istati Uniti li kien jinkludi 2,500 esposti għal duloxetine matul l-ewwel trimestru u wiehed mill-UE li kien jinkludi 1,500 esposti għal duloxetine matul l-ewwel trimestru). L-analiżi fuq malformazzjonijiet speċifiċi bħal malformazzjonijiet kardijaċi wriet riżultati li ma kinux konklużivi.

Fl-istudju tal-UE, espożizzjoni materna għal duloxetine tard fit-tqala (kwalunkwe żmien minn 20 ġimgħa t'età ġestazzjonali sal-ħlas) kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' twelid qabel iż-żmien (inqas minn darbtejn aktar, li jikkorrispondi għal madwar 6 wild iżjed qabel iż-żmien għal kull 100 mara ttrattata b'duloxetine tard fit-tqala). Il-parti l-kbira seħhew bejn 35 u 36 ġimgħa ta' ġestazzjoni. Din l-assoċjazzjoni ma dehritx fl-istudju tal-Istati Uniti.

It-tagħrif osservazzjonali tal-Istati Uniti pprovda evidenza ta' żieda fir-riskju (inqas minn darbtejn aktar) ta' emorragija wara l-ħlas wara espożizzjoni għal duloxetine fix-xahar ta' qabel it-twelid.

Tagħrif epidemoloġiku jindika li l-użu ta' SSRIs fit-tqala, speċjalment fit-tmiem it-tqala, jista' jżid ir-riskju ta' ipertensjoni pulmonarja persistenti fit-tarbiġa tat-twelid (PPHN). Għalkemm ebda studju ma investiga l-konnessjoni ta' PPHN mal-kura b'SNRI, il-possibbiltà ta' dan ir-riskju ma jistax jiġi eskluż b'duloxetine meta tikkunsidra l-mod simili ta' kif jaħdem (l-inibizzjoni tad-dħul mill-ġdid ta' serotonin).

Bħal ma jiġri bi prodotti mediċinali serotonerġiċi oħra, sintomi ta' sospensjoni jistgħu jseħħu f'trabi tat-twelid wara l-użu fl-omm ta' duloxetine qrib il-ħlas. Sintomi ta' sospensjoni li deheru b'duloxetine jistgħu jinkludi ipotonja, tregħid, nervożiżmu, diffikultà biex tieħu l-ħalib, problemi biex tieħu n-nifs u konvulżjonijiet. Il-parti l-kbira tal-każijiet seħhew mat-twelid jew fil-ġranet ta' wara t-twelid.

YENTREVE għandu jintuża fit-tqala biss jekk is-siwi potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu. In-nisa għandhom jingħataw parir biex javżaw lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu tqal, jew għandhom l-intenzjoni li jinqabdu tqal, waqt it-terapija.

### *Treddigh*

L-ammont ta' Duloxetine li joħroġ fil-ħalib tal-bniedem huwa żgħir ħafna, fuq il-baži ta' studju fuq 6 pazjenti li kellhom il-ħalib iżda ma tawhx lill-uliedhom. Huwa kkalkulat li d-doża ta' kuljum fit-trabi fuq baži ta' mg/kg hija bejn wiehed u ieħor 0.14% tad-doża materna (ara sezzjoni 5.2). Billi mhix magħrufa s-sigurtà ta' duloxetine fit-trabi, l-użu ta' YENTREVE waqt it-treddigh mhux rakkomandat.

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. YENTREVE jista' jkun assoċjat ma' effett sedattiv u ma' sturdament. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li jekk iħossuhom taħt effett sedattiv jew sturduti għandhom jevitaw xogħol li jista' jkun ta' periklu bhas-sewqan jew it-thaddim ta' magni.



## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### a. Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komunement irrappurtati f'pazjenti kkurati b'YENTREVE fi studji kliniċi ta' Inkontinenza Awrinarja minhabba Sforz (SUI) u mard ieħor fil-passaġġ awrinarju t'isfel kienu tqalligh, ħalq xott, għeja u stitikezza. L-analiżi tat-tagħrif minn erba' studji kliniċi ta' 12-il ġimgħa, ikkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti b'SUI, li kienu jikkonsistu f'958 pazjent ikkurat b'duloxetine u f'955 pazjent ikkurat bil-plaċebo, urew li ġeneralment ir-reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati jibdew fl-ewwel ġimgħa ta' terapija. Iżda il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi komuni kienu ħfief għal moderati u għebu wara 30 ġurnata minn meta bdew (eż. dardir).

### b. Sommarju f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 1 turi r-reazzjonijiet avversi osservati minn rapporti spontanji u fi provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Stima ta' frekwenza: Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla bl-aktar serju l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

Komuni Ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>					
		Laringite			
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>					
		Mard ta' sensitività eċċessiva	Reazzjoni anafilattika		
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>					
		Ipotirojdiżmu			
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>					
	Tnaqqis fl-aptit	Deidrazzjoni	Iperglicemija (irrapportata l-izjed f'pazjenti dijabetiċi) Iponatrimja SIADH <sup>6</sup>		
<i>Disturbi psikjatriċi</i>					
	Nuqqas ta' rqad Aġitazzjoni Tnaqqis fil-libido Ansjetà Disturbi fl-irqad	Tgħażżiż tas-snien involontarju Diżorjentament Apatija Orgažmu mhux normali Ħolm mhux normali	Imġiba suwiċidali <sup>5,6</sup> Formazzjoni ta' ideat suwiċidali <sup>5,7</sup> Manija <sup>6</sup> Alluċinazzjonijiet Aggressjoni u rabja <sup>4,6</sup>		

<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Rari hafna</b>	<b>Mhux maghruf</b>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>					
	Ugħigh ta' ras Sturdament Letarġija Ngħas Rogħda Parastiżja	Nervożità Disturbi fl- attenzjoni Disgewżja Kwalità hażina ta' irqad	Sindromu ta' serotonin <sup>6</sup> Konvulżjonijiet <sup>1,6</sup> Mijoklonus Akatiżja <sup>6</sup> Irrekwitezza psikomotorja <sup>6</sup> Sintomi ekstra- piramidali <sup>6</sup> Diskinesja Sindromu ta' irrekwitezza fis-saqajn		
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>					
	Vista mčajpra	Midrijażi Indeboliment fil-vista Għajn xotta	Glawkoma		
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>					
	Vertigo	Tinnitus <sup>1</sup> Ugħigh fil-widnejn			
<i>Disturbi fil-qalb</i>					
		Palpitazzjonijiet Takikardija	Arritmija supra-ventrikolari, l-aktar il-fibrillazzjoni atrijali <sup>6</sup>		Kardjomijopatija ta' stress (Kardjomijopatija ta' Takotsubo)
<i>Disturbi vaskulari</i>					
	Ipertensjoni <sup>3,7</sup> Ħmura fil-wieċ	Sinkope <sup>2</sup> Żieda fil- pressjoni tad- demm	Kriżi ipertensiva Ipotensjoni ortostatika <sup>2</sup> Ksieh periferiku		
<i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i>					
		Titwib	Rassa fil-gerżuma Epistassi Mard tal- interstizju tal- pulmun <sup>10</sup> Pulmonite eosinofilika <sup>6</sup>		

Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>					
Tqalligh Ħalq xott Stitikezza	Dijarea Ugħigh addominali Rimettar Dispepsja	Emorraġija gastro- intestinali <sup>7</sup> Gastro-enterite Stomatite Tifwiq Gastrite Diffikultà biex tibra' Gass fl-istonku Riĥa ħażina fil- ħalq	Ematokeżja Kolite mikroskopika <sup>9</sup>		
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>					
		Epatite <sup>3</sup> Enzimi tal- fwied għoljin (ALT, AST, alkaline phosphatase) Ħsara akuta fil- fwied	Insuffiċjenza epatika <sup>6</sup> Suffejra <sup>6</sup>		
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i>					
	Żieda fl-għaraq	Raxx Tegħreq matul il-lejl Urtikarja Dermatite ta' kuntatt Għaraq kiesaħ Tendenza oghla li titbengel	Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>6</sup> Edima angjo- newrotika <sup>6</sup> Reazzjonijiet ta' fotosensittività	Vaskulite kutanea	
<i>Disturbi muskolu-skeltriki u tat-tessuti konnetivi</i>					
		Ugħigh muskolu- skeletriku Riġidità fil- muskolu Spażmu tal- muskolu Trismu	Kontrazzjoni involontarju tal- muskolu		
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>					
		Eżitazzjoni biex tagħmel l- awrina Disurja Awrinazzjoni eċċessiva matul il-lejl Tgħaddi l- awrina ta' spiss Riĥa mhux normali ta' l- awrina	Żamma ta' l- awrina <sup>6</sup> Tagħmel ħafna awrina Il-fluss ta' l- awrina jonqos		

Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>					
		Emorragija ginekologika Sintomi ta' menopawza	Disturbi fil-mestrwazzjoni Galaktorreja Iperprolaktinimja Emorragija wara l-hlas <sup>6</sup>		
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>					
Gheja	Astinja Tkexkix	Ugħigh fis-sider <sup>7</sup> Waqgħat <sup>8</sup> Ma thossokx normali Thoss il-bard Għatx Telqa ġenerali Thoss is-sħana	Problemi fil-mod ta' kif timxi		
<i>Investigazzjonijiet</i>					
		Tnaqqis fil-piż Żieda fil-piż Żieda tal-kolesterol fid-demmm Żieda fil-livell tal-creatine phosphokinase fid-demmm	Żieda fil-livell tal-potassju fid-demmm		

<sup>1</sup> Każijiet ta' konvulzjonijiet u każijiet ta' tinnitus ġew ukoll irrapportati wara li twaqqfet il-kura.

<sup>2</sup> Każijiet ta' ipotensjoni ortostatika u sinkope ġew irrapportati speċjalment fil-bidu tal-kura.

<sup>3</sup> Ara sezzjoni 4.4

<sup>4</sup> Ġew irrapportati każijiet ta' aggressjoni u ta' rabja speċjalment kmieni fil-kura jew wara li twaqqfet il-kura.

<sup>5</sup> Ġew irrapportati każijiet ta' formazzjoni ta' ideat suwiċidali u ta' mġiba suwiċidali waqt il-kura b'duloxetine jew ftit wara li twaqqfet il-kura (ara sezzjoni 4.4).

<sup>6</sup> Stima tal-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi rrapportati waqt sorveljanza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq; mhux osservati f' studji kliniċi kkontrollati bi placebo.

<sup>7</sup> Statistikament mhuwiex differenti b' mod sinifikanti minn placebo.

<sup>8</sup> Il-waqgħat kienu aktar komuni fl-anzjani ( $\geq 65$  sena).

<sup>9</sup> Stima tal-frekwenza bbażata fuq tagħrif mill-provi kliniċi kollha.

<sup>10</sup> Stima tal-frekwenza bbażata fuq provi kliniċi kkontrollati minn placebo

#### *ċ. Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari*

Sospensjoni tal-kura ta' duloxetine (speċjalment meta tkun f'daqqa) spiss twassal għal sintomi ta' rtirar. Sturdament, disturbi tas-sensi (fosthom parastizja jew sensazzjonijiet li jixbħu dak ta' xokk elettriku, speċjalment fir-ras), disturbi fl-irqad, (fosthom insomnja u ħolm intens), gheja, hedla ta' rqad, aġitazzjoni jew ansjetà, dardir u/jew rimettar, roġħda, wġiġħ ta' ras, ugħigh fil-muskoli, irritabilità, dijarea, iperidrozi u vertigo huma l-aktar reazzjonijiet komunement irrapportati.

Ġeneralment, fl-SSRIs u fl-SNRIs, dawn l-avvenimenti jkunu minn ħfief għal moderati u ma jiżdidux, iżda f'xi pazjenti jistgħu jkunu qawwija u/jew jieħdu fit-tul. Għaldaqstant, huwa rakkomandat li meta l-kura b'duloxetine m'għadhiex meħtieġa, it-twaqqif għandu jkun gradwali billi d-doża tiġi mnaqqsa bil-ftit il-ftit (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-intervall QT ikkoreġut tat-thabbit tal-qalb f'pazjenti fuq kura b'duloxetine ma kenitx tvarja minn dik ta' pazjenti fuq il-plaċebo. Ma ġew osservati ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-qisien meħuda għall-QT, PR, QRS jew QTcB bejn pazjenti kkurati b'duloxetine u dawk ikkurati bi plaċebo.

Fil-faži akuta ta' 12-il ġimgħa ta' tliet provi kliniċi ta' duloxetine f'pazjenti b'uġiġh newropatiku tad-dijabete, ġew osservati żidiet żgħar iżda statistikament sinifikanti fil-livell ta' glucose fid-demm waqt is-sawm f'pazjenti fuq kura ta' duloxetine. Il-livell ta' HbA1c kien stabbli kemm f'pazjenti fuq kura ta' duloxetine kif ukoll f'pazjenti fuq il-plaċebo. Fil-faži ta' estensjoni ta' dawn l-istudji, li damet sejra 52 ġimgħa, kien hemm żieda fil-livell ta' HbA1c kemm fil-grupp ta' duloxetine kif ukoll f'dak ta' kura ta' rutina, iżda ż-żieda medja kienet ta' 0.3% aktar f'pazjenti fuq kura ta' duloxetine. Kien hemm ukoll żieda żgħira fil-livell ta' glucose fid-demm waqt is-sawm u fil-kolesterol totali f'pazjenti fuq kura ta' duloxetine filwaqt li dawn t-testijiet ta' laboratorju wrew tnaqqis żgħir fil-grupp ta' kura ta' rutina.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Ġew irrapportati każijiet ta' doži eċċessivi b'doži ta' duloxetine ta' 5400 mg, meta mgħoti waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra. Sehħew xi fatalitajiet, primarjament b'tahlit ta' doži eċċessivi, iżda wkoll b'duloxetine waħdu b'doża ta' madwar 1000 mg. Is-sinjali u s-sintomi ta' doża eċċessiva (duloxetine waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra) jinkludu nġhas, koma, sindromu ta' serotonin, aċċessjonijiet, rimettar u takikardija.

Mhux magħruf antidotu speċifiku għal duloxetine iżda jekk jirriżulta s-sindrome ta' serotonin, tista' tiġi kkunsidrata kura speċifika (bħal b'cyproheptadine u/jew b'kontroll tat-temperatura). Irid jiġi stabbilit passaġġ ta' l-arja bla ebda xkiel. Huwa rrakkomandat li jiġu osservati s-sinjali kardijaċi u dawk vitali, flimkien ma' miżuri sintomatiċi u ta' sostenn adattati. Jista' jkun indikat it-tindif ta' l-istonku jekk dan jitwettaq ftit wara l-iġestjoni jew f'pazjenti sintomatiċi. Activated charcoal jista' jkun ta' għajjnuna biex jillimita l-assorbiment. Duloxetine għandu volum ta' distribuzzjoni kbir u mhux probabbli li jkunu ta' siwi d-dijurezi sfurzati, il-perfużjoni tad-demm, u l-perfużjoni bil-bdil.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antidepressivi oħra, Kodiċi ATC: N06AX21

#### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Duloxetine huwa inibitur ta' ġbir mill-ġdid kemm tas-serotonin (5-HT) kif ukoll ta' noradrenaline (NA). Huwa jinibixxi b'mod dgħajjef il-ġbir mill-ġdid ta' dopamine mingħajr affinità sinifikanti għar-reċetturi istaminerġiċi, dopaminergjiċi, kolinerġiċi u adrenergjiċi.

#### *Effetti farmakodinamiċi*

Fl-istudji fuq l-annimali, livelli oġhla ta' 5-HT u NA fil-kordun ċentrali nervuż sagro-spinali, iwasslu għall-żieda fis-saħħa muskolari uretrali permezz ta' stimolazzjoni aktar b'saħħitha tan-nerv tal-pudenda għall-muskolu rrigat ta' l-isfinster ta' l-uretra u dan biss waqt il-faži tal-ħażna ta' l-awrina fiċ-ċiklu tal-passaġġ ta' l-awrina. Mekkaniżmu simili fin-nisa huwa maħsub li jirriżulta f'għeluq aktar b'saħħtu ta' l-uretra waqt il-ħażna ta' l-awrina waqt sforz fiżiku, li jista' jispjega l-effikaċja ta' duloxetine fit-trattament ta' nisa bis-SUI.

### *Sigurtà u effikaċja klinika*

L-effikaċja ta' duloxetine 40 mg li ngħata darbtejn kuljum fit-trattament ta' SUI ġiet stabbilita f'erba' studji randomised, double blind, ikkontrollati bil-plaċebo, b' 1913-il mara (22 sa 83 sena) bis-SUI; 958 pazjenti kienu ngħataw b'mod randomised duloxetine u 955 il-plaċebo. Il-miżuri primarji ta' l-effikaċja kienu Frekwenza ta' Episodji ta' Inkontinenza (IEF) permezz ta' dijarji u minn kwestjonarju bil-punteġġi dwar il-kwalità tal-ħajja, speċifiku għall-inkontinenza (I-QOL).

*Frekwenza ta' Episodji ta' Inkontinenza:* Fl-erba' studji kollha l-grupp ikkurat b' duloxetine kellu tnaqqis medjan ta' 50% jew aktar fil-IEF meta mqabbel ma' 33% fil-grupp ikkurat bil-plaċebo. Id-differenzi kienu osservati f'kull viżta wara 4 ġimghat ta' kura (duloxetine 54% u l-plaċebo 22%), 8 ġimghat ta' kura (52% u 29%) u 12-il ġimgha ta' kura (52% u 33%).

Fi studju ieħor limitat għall-pazjenti b'SUI gravi, ir-reazzjonijiet kollha b' duloxetine inkisbu fi żmien ġimghatejn.

L-effikaċja ta' YENTREVE ma ġietx evalwata għal aktar minn tliet xhur fi studji ikkontrollati bil-plaċebo. Il-benefiċċju kliniku ta' YENTREVE meta mqabbel mal-plaċebo ma kienx evidenzjat f'nisa bi grad ħafif ta' SUI, definita fi provi *randomised* bħala dawk b' IEF < 14 kull ġimgha. F'dawn in-nisa, YENTREVE jista' ma jkollux benefiċċju akbar minn dak li jingħata b'interventi ta' mgħiba aktar konservattivi.

*Kwalità tal-ħajja:* Il-punteġġi miksuba fil-kwestjonarju dwar l-Inkontinenza u l-Kwalità tal-ħajja (I-QOL) kienu b'mod sinifikanti aħjar fil-grupp ta' pazjenti kkurati b' duloxetine, meta mqabbel mal-grupp ikkurat bil-plaċebo (punteġġ ta' titjeb 9.2 kontra 5.9,  $p < 0.001$ ). Meta intużat skala li turi t-titjeb globali (PGI), numru sinifikanti akbar ta' nisa li użaw duloxetine qiesu li s-sintomi ta' inkontinenza minhabba sforz kienu tjebru permezz tal-kura meta mqabbla ma' nisa li użaw l-plaċebo (64.6% kontra 50.1%,  $p < 0.001$ ).

*YENTREVE meta jingħata f'pazjenti li kienet saritilhom operazzjoni għall-inkontinenza:* Hemm tagħrif limitat li jissuġġerixxi li l-benefiċċji ta' YENTREVE ma kienux imnaqqsqa f'nisa bil-inkontinenza awrinarja dovuta għall-isforz li diġà kienet saritilhom operazzjoni għall-inkontinenza.

*YENTREVE u Tahriġ tal-Muskolu tal-Qiegħ tal-Pelvis (PFMT):* Waqt studju kkontrollat, *blinded*, randomised, ta' 12-il ġimgha, YENTREVE wera tnaqqis akbar fl-IEF meta mqabbel jew ma' kura bil-plaċebo jew ma' PFMT waħdu. Terapija kombinata (duloxetine + PFMT) uriet titjeb akbar kemm fl-użu tal-*pad* kif ukoll f'miżuri speċifiċi tal-kwalità tal-ħajja milli YENTREVE waħdu jew PFMT waħdu.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppresentati r-riżultati tal-istudji b' YENTREVE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' disturb depressiv maġġuri, uġiġh newropatiku tad-dijabete u disturb ta' ansjetà ġeneralizzata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Duloxetine jingħata bħala enantjomer wieħed. Duloxetine huwa metabolizzat b'mod estensiv minn enzimi ossidattivi (CYP1A2 u dik polimorfika CYP2D6) u mbaġħad ikkonjugat. Il-farmakokinetika ta' duloxetine juru varjabbiltà kbira bejn persuna u oħra (ġeneralment 50-60%), parti minhabba s-sess, l-età, is-sitwazzjoni tat-tipjip kif ukoll minhabba l-istat ta' metabolizmu minn CYP2D6.

*Assorbiment:* Duloxetine huwa assorbit sew wara li jittiehed mill-ħalq b'  $C_{max}$  li jidher 6 sigħat wara li tkun hađt d-doża. Il-biodisponibilità orali assoluta ta' duloxetine kienet mifruxa bejn 32% sa 80% (medja ta' 50%). L-ikel iżid il-ħin biex tintlahaq l-ogħla konċentrazzjoni minn 6 sa 10 sigħat u jnaqqas b'xi ftit l-ammont ta' l-assorbiment (bejn wieħed u ieħor 11%). Dawn il-varjazzjonijiet m'għandhom ebda sinifikat klinikament.

*Distribuzzjoni:* Duloxetine huwa bejn wiehed u ieħor 96% marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem. Duloxetine jintrabat kemm ma' l-albumina kif ukoll ma' alpha-1 acid glycoprotein. L-indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied ma jaffettwax ir-rabta mal-proteini.

*Bijotrasformazzjoni:* Duloxetine huwa metabolizzat b'mod estensiv u l-eskrezzjoni tal-prodotti metabolici jsir l-aktar fl-urina. Iż-żewġ ċitokromi P450-2D6 u 1A2 jikkatalizzaw il-formazzjoni taż-żewġ prodotti metabolici prinċipali l-glukuronidu kkonjugat ta' 4-hydroxy duloxetine u l-konjugat tas-sulfat ta' 5-hydroxy 6-methoxy duloxetine. Ibbażati fuq studji *in vitro*, il-prodotti metabolici ta' duloxetine li jiċċirkolaw huma kkunsidrati farmakoloġikament inattivi. Il-farmakokinetika ta' duloxetine f'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa fir-rigward ta' CYP2D6 ma kinitx investigata b'mod speċifiku. Tagħrif limitat jindika li l-livelli fil-plażma ta' duloxetine huma oġhla f'dawn il-pazjenti.

*Eliminazzjoni:* Il-*half life* ta' l-eliminazzjoni ta' duloxetine tvarja minn 8 sa 17-il siegħa (medja ta' 12-il siegħa). Wara doża ta' ġol-vini t-tneħħija mill-plażma ta' duloxetine tvarja minn 22 l/siegħa sa 46 l/siegħa (medja ta' 36 l/siegħa). Wara doża orali, it-tneħħija apparenti ta' duloxetine mill-plażma tvarja minn 33 sa 261 l/siegħa (medja 101 l/siegħa).

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

*Sess:* Differenzi farmakokinetici kienu identifikati bejn l-irġiel u n-nisa (it-tneħħija apparenti mill-plażma huwa bejn wiehed u ieħor 50% inqas fin-nisa). Minhabba li l-varjazzjonijiet ta' tneħħija jikkoinċidu, id-differenzi farmakokinetici minhabba s-sess ma jiġġustifikawx ir-rakkomandazzjoni ta' tnaqqis fid-doża għal pazjenti nisa.

*Età:* Differenzi farmakokinetici kienu identifikati bejn nisa żgħar u kbar ( $\geq 65$  sena) (l-AUC jiżdied b'madwar 25% u l-*half life* hi madwar 25% itwal fl-anzjani), għalkemm id-daqs ta' dawn il-bidliet mhux biżżejjed biex jiġġustifikaw tibdil fid-doża. Bħala rakkomandazzjoni ġenerali, il-kura ta' l-anzjani għandha tiġi segwita b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

*Indeboliment renali:* Pazjenti b'mard terminali tal-kliewi (ESRD) li jirċievu id-dijalizi kellhom valuri tas- $C_{max}$  u ta' l-AUC ta' duloxetine darbtejn oġhla minn dawk ta' pazjenti b'saħħithom. It-tagħrif farmakokinetiku fuq duloxetine huwa limitat f'pazjenti b'indeboliment renali ta' grad ħafif jew wiehed moderat.

*Insuffiċjenza tal-fwied:* Mard moderat fil-fwied (Child Pugh Klassi B) affettwa l-farmakokinetika ta' duloxetine. Imqabbla ma' pazjenti b'saħħithom, it-tneħħija apparenti mill-plażma ta' duloxetine kienet 79% anqas, il-*half life* terminali apparenti kienet 2.3 darbiet itwal u l-AUC kien 3.7 darbiet oġhla f'pazjenti li kellhom mard moderat fil-fwied. Il-farmakokinetika ta' duloxetine u l-prodotti metabolici tiegħu ma kienux studjati f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied ħafifa jew severa.

*Ommijiet li jreddgħu:* Id-dispożizzjoni ta' duloxetine giet studjata f'6 nisa li kienu qegħdin jreddgħu u li kienu ilhom mill-inqas 12-il ġimgħa li kienu welldu. Duloxetine jinstab fil-ħalib ta' l-omm u l-koncentrazzjonijiet fissi fil-ħalib ta' l-omm huma kważi kwart dawk fil-plażma. L-ammont ta' duloxetine fil-ħalib ta' l-omm huwa bejn wiehed u ieħor ta' 7  $\mu\text{g}/\text{jum}$  waqt li tkun fuq doża ta' 40 mg darbtejn kuljum. It-treddiġ m'affettwax il-farmakokinetici ta' duloxetine.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Duloxetine ma kienx ġenotossiku f'firxa ta' testijiet standard u ma kienx karċinoġenu fil-firien. Ċelluli multinukleati dehru fil-fwied fl-assenza ta' kambjamenti istopatoloġici oħra fi studju fuq il-karċinoġeniċità fil-far. Il-mekkaniżmu involut u r-relevanza klinika mhumiex magħrufa.

Ġrieden tas-sess femminili li rċevew duloxetine għal sentejn kellhom inċidenza oġhla ta' adenomi u karċinomi epatoċellulari fid-doża għolja biss (144 mg/kg/jum), imma dawn kienu kkunsidrati li huma sekondarji għall-istimulazzjoni ta' l-enzima mikrożomali tal-fwied. Ir-relevanza ta' dan it-tagħrif fil-

grieden għall-bnedmin mhix magħrufa. Firien tas-sess femminil li rċevew duloxetine, qabel u waqt li kienu qedgħin jgħammru u fil-bidu tat-tqala, kellhom tnaqqis fil-konsum ta' l-ikel matern u fil-piż, taqlib fiċ-ċiklu *oestrous*, nuqqas fl-indiċi ta' twelid ta' frieħ hajjin u fis-sopravivenza tal-ferħ ta' l-annimal, u dewmien biex jikbru l-frieħ f'livelli ta' espożizzjoni sistemika, stmata li hija mhux anqas mill-esponiment massimu kliniku (AUC). Fi studji embrojotossiċi fil-fenek, inċidenza oġhla ta' formazzjonijiet difettużi kardjovaskulari u skelettriċi kienu osservati f'livelli ta' espożizzjoni sistemika anqas mill-esponiment massimu kliniku (AUC). L'ebda formazzjonijiet difettużi ma kienu osservati fi studju ieħor li eżamina doża oġhla ta' forma kimika differenti ta' duloxetine. Fi studju ta' tossiċità ta' qabel u wara t-twelid fil-far, duloxetine ikkaġuna effetti avversi ta' komportament fil-frieħ, f'livelli ta' espożizzjoni sistemika anqas mill-esponiment massimu kliniku (AUC).

Studji f'firien mhux adulti wrew effetti temporanji fuq l-imġiba newrotika, kif ukoll tnaqqis sinifikanti fil-piż tal-ġisem u l-konsum tal-ikel; stimolazzjoni tal-enzimi epatiċi; u vakwolazzjoni epatoċellulari b'45 mg/kg/jum. Il-profil tat-tossiċità ġenerali ta' duloxetine fil-firien mhux adulti kien simili għal dak ta' firien adulti. Il-livell fejn ġie ddeterminat li ma kien hemm ebda effett avvers kien ta' 20 mg/kg/jum.

## 6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Il-Kontenut tal-kapsula

Hypromellose  
Hypromellose acetate succinate  
Sucrose  
Sferi taz-zokkor  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Triethyl citrate

#### Il-Qoxra tal-kapsula

##### *YENTREVE 20 mg*

Gelatin  
Sodium lauryl sulfate  
Titanium dioxide (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Inka sewda li tittiekel

Inka li tittiekel  
Iron oxide sintetiku iswed (E172)  
Propylene glycol  
Shellac

##### *YENTREVE 40 mg*

Gelatin  
Sodium lauryl sulfate  
Titanium dioxide (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Iron oxide aħmar (E172)  
Iron Oxide isfar (E172)  
Inka sewda li tittiekel

Inka li tittiekel  
Iron oxide sintetiku iswed (E172)



Propylene glycol  
Shellac

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Polyvinylchloride (PVC), Polyethylene (PE), u folja tal-polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) issiġillata b'għatu tal-fojl ta' l-aluminju.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg issibu f'pakketti ta' 28, 56 u 98 kapsula gastro-reżistenti iebsa.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg issibu f'pakketti ta' 28, 56, 98 u 140 kapsula gastro-reżistenti iebsa u f'pakkett multiplu li fih 196 (2 pakketti ta' 98) kapsula gastro-reżistenti iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Awissu 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Ġunju 2009

## 10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUN GHALL-KAPSULI GASTRO-REŻISTENTI IBSIN TA' 40 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

YENTREVE 40 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin duloxetine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 40 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih is-sucrose  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 kapsula iebsa gastro-reżistenti  
56 kapsula iebsa gastro-reżistenti  
98 kapsula iebsa gastro-reżistenti  
140 kapsula iebsa gastro-reżistenti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/280/002 (28 kapsula iebsa gastro-reżistenti)  
EU/1/04/280/003 (56 kapsula iebsa gastro-reżistenti)  
EU/1/04/280/004 (98 kapsula iebsa gastro-reżistenti)  
EU/1/04/280/005 (140 kapsula iebsa gastro-reżistenti)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

YENTREVE 40 mg

**17 IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18 IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT MULTIPLU KARTUNA TA' ĠEWWA GHAL KAPSULI GASTRO-REŻISTENTI IBSIN TA' 40 MG (MINGHAJR IL-KAXXA ĊELESTI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

YENTREVE 40 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin duloxetine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 40 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih is-sucrose  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

98 kapsula gastro-reżistenti iebsa. Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbigħ b'mod separat

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/280/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

YENTREVE 40 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT MULTIPLU KARTUNA TA' BARRA GHAL KAPSULI GASTRO-REŻISTENTI  
IBSIN TA' 40 MG (BIL-KAXXA ĊELESTI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

YENTREVE 40 mg kapsuli gastro-reżistenti ibsin  
duloxetine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 40 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih is-sucrose  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 196 (2 pakketti ta' 98) kapsula gastro-reżistenti iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX  
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM  
BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/280/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

YENTREVE 40 mg

**17 IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18 IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI (kapsuli gastro-rezistenti ibsin ta' 40 mg)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

YENTREVE 40 mg kapsuli gastro-rezistenti ibsin duloxetine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Lilly

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**  
**KARTUN GHALL-KAPSULI GASTRO-REŻISTENTI IBSIN TA' 20 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

YENTREVE 20 mg, kapsuli gastro-reżistenti ibsin duloxetine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 20 mg ta' duloxetine (bħala hydrochloride)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih is-sucrose  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 kapsula iebsa gastro-reżistenti  
28 kapsula iebsa gastro-reżistenti  
98 kapsula iebsa gastro-reżistenti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/04/280/001 (56 kapsula iebsa gastro-reżistenti)

EU/1/04/280/007 (28 kapsula iebsa gastro-reżistenti)

EU/1/04/280/008 (98 kapsula iebsa gastro-reżistenti)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

YENTREVE 20 mg

**17 IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18 IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI (kapsuli gastro-rezistenti ibsin ta' 20 mg)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

YENTREVE 20 mg kapsuli gastro-rezistenti ibsin duloxetine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Lilly

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**YENTREVE 40 mg kapsuli gastro-rezistenti ibsin**

**YENTREVE 20 mg kapsuli gastro-rezistenti ibsin**

duloxetine (bħala hydrochloride)

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu YENTREVE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu YENTREVE
3. Kif għandek tieħu YENTREVE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen YENTREVE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## **1. X'inhu YENTREVE u għalxiex jintuża**

YENTREVE fih is-sustanza attiva duloxetine. YENTREVE jżid il-livelli ta' serotonin u ta' noradrenaline fis-sistema nervuża.

YENTREVE huwa prodott mediċinali li jittiehed mill-ħalq għal kura ta' Inkontinenza Awrinarja minħabba Sforz (SUI) fin-nisa.

Inkontinenza awrinarja minħabba sforz hija kundizjoni medika li fiha l-pazjenti jkollhom telf aċċidentali jew ħruġ ta' awrina waqt xi sforz fiżiku jew attivitajiet bħal daħq, sogħla, għatis, irfiġħ, jew eżerċizzju fiżiku.

Huwa maħsub li YENTREVE jaħdem billi jżid is-saħħa tal-muskolu li jżomm lura l-awrina waqt li tkun qiegħed tidhaq, tgħatas, jew tagħmel xi attivitajiet fiżiċi.

L-effikaċja ta' YENTREVE tiġi rinforzata meta tkun ikkombinata ma' programm ta' taħriġ msejjaħ Taħriġ tal-Muskoli tal-Qieġħ tal-Pelvis (PFMT).

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu YENTREVE**

### **TIHUX YENTREVE jekk inti**

- allergiku/a għal duloxetine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- għandek mard tal-fwied
- għandek mard serju tal-kliewi
- qiegħed/qiegħda tieħu jew ħadt reċentement f'dawn l-aħħar erbatax-il ġurnata, xi mediċina oħra msejjaħ inibitur ta' monoamine oxidase (MAOI) (ara 'Medicini oħra u YENTREVE')
- qiegħed/qiegħda tieħu fluvoxamine li s-soltu jintuża għall-kura tad-depressjoni, ciprofloxacina jew enoxacin li jintużaw għall-kura ta' xi infezzjonijiet

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk tbat minn pressjoni għolja fid-demm jew minn mard tal-qalb. It-tabib se jgħidlek jekk għandekx tieħu YENTREVE.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Li ġejjin huma raġunijiet għaliex YENTREVE jista' ma jkunx tajjeb għalik. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Yentreve jekk:

- qiegħed/qiegħda tieħu mediċini oħra biex tikkura d-depressjoni (ara 'Mediċini oħra u YENTREVE').
- qiegħed/qiegħda tieħu St.John's Wort, kura bbażata fuq il-ħxejjex (*Hypericum perforatum*)
- għandek mard tal-kliewi.
- għandek passat ta' aċċessjonijiet.
- għandek passat ta' manija
- tbatu minn mard bipolari.
- għandek problemi f'għajnejk bħal xi tip ta' glawkoma (pressjoni għolja fl-għajjn).
- għandek passat ta' emorraġija (tendenza li tiżviluppa tbenġil, speċjalment jekk inti tqila (ara 'Tqala u treddiġh').
- qiegħed/qiegħda f'riskju li jitbaxxielek il-livell ta' sodium(per eżempju jekk qiegħed/qiegħda tieħu d-dijuretici, speċjalment jekk inti anzjan/anzjana)
- qiegħed/qiegħda tirċievi fl-istess waqt kura b'mediċina oħra li tista' tikkawżalek ħsara fil-fwied.
- qiegħed/qiegħda tieħu mediċini oħra li fihom duloxetine (ara 'Mediċini oħra u YENTREVE').

YENTREVE jista' jikkawża sensazzjoni ta' irrekwitezza jew l-inkapaċità li wiehed joqgħod bilqiegħda jew bilwieqfa mingħajr ma jiċċaqlaq. Għandek tgħid lit-tabib jekk jiġrilek hekk.

Għandek ukoll tikkuntattja lit-tabib tiegħek:

Jekk tesperjenza sinjali u sintomi ta' irrekwitezza, alluċinazzjonijiet, nuqqas ta' koordinazzjoni, taħbit mgħaġġel tal-qalb, żieda fit-temperatura tal-ġisem, tibdil ta' malajr fil-pessjoni tad-demem, riflessi attivi aktar mis-soltu, dijarea, koma, dardir, rimettar, peress li tista' tkun qed/a ssofri mis-sindromu ta' serotonin.

Fl-aktar forma severa tiegħu, is-sindromu ta' serotonin jista' jixbah lis-Sindromu Newrolettiku Malinn (NMS- *Neuroleptic Malignant Syndrome*). Is-sinjali u s-sintomi ta' NMS jistgħu jinkludu taħbita ta' deni, taħbit mgħaġġel tal-qalb, għaraq, ebusija severa tal-muskoli, konfużjoni, żieda fl-enzimi tal-muskoli (iddeterminata minn test tad-demem).

Mediċini bħal Yentreve (l-hekk imsejha SSRIs/SNRIs) jistgħu jikkawżaw sintomi ta' disfunzjoni sesswali (ara sezzjoni 4). F'xi każijiet, dawn is-sintomi komplew wara li waqfet il-kura.

### ***Hsibijiet ta' suwiċidju u d-dipressjoni tmur għall-agħar jew problemi ta' ansjetà***

Għalkemm YENTREVE mhux indikat għall-kura tad-depressjoni, l-ingredjent attiv tiegħu (duloxetine) jintuża bħala mediċina antidipressiva. Jekk tbatu mid-dipressjoni u/jew għandek problemi ta' ansjetà, xi kultant jista' jkollok xi hsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek. Dawn jistgħu jiżiedu fil-bidu li tibda tieħu l-antidipressivi, peress li dawn il-mediċini kollha jieħdu ż-żmien biex jibdeu jaħdmu, issoltu xi ġimghatejn iżda xi kultant iżjed.

Wisq probabbli taħseb iżjed b'dan il-mod jekk:

- diġà kellek xi hsibijiet biex toqtol jew twegġa' lilek innifsek
- inti adult/a żgħir/a. Tagħrif minn studji kliniċi wera li hemm żieda fir-riskju ta' mgħiba suwiċidali f'adulti li għandhom inqas minn 25 sena, bi problemi psikjatriċi u li kienu kkurati b'antidipressivi.

**Jekk f'xi kwalunkwe mument kellek xi hsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek, tkellem mat-tabib tiegħek jew mur minnufih l-isptar.**

Tista' tkun ta' għajjnuna li tgħid lil xi hadd li jiġi minnek jew lil xi ħabib tal-qalb li inti qed/a tbatu mid-dipressjoni jew li għandek xi problema ta' ansjetà, u għidilhom biex jaqraw dan il-fuljett. Tista' tgħidilhom biex jgħidulek jekk jaħsbux li d-dipressjoni u l-ansjetà tiegħek m'humiex sejrin għall-agħar jew jekk huma inkwetati dwar tibdil fl-imġiba tiegħek.

### ***Użu fit-tfal jew f'adolessenti taħt it-tmintax-il sena***

YENTREVE m'għandux jintuża fit-tfal u f'adolessenti taħt it-tmintax-il sena. Għandek tkun taf ukoll li pazjenti taħt it-18 għandhom riskju ogħla ta' effetti sekondarji bħal tentattiv ta' suwiċidju, ħsibijiet ta' suwiċidju u ostilità (l-izjed aggressjoni, Imġiba konfrontali u rabja) meta jieħdu dan it-tip ta' mediċini. Barra minn hekk, f'dan il-grupp ta' etajiet, l-effetti tas-sigurtà fit-tul ta' YENTREVE għandhom ma ġewx ippruvati, f'dak li għandu x'jaqsam ma' l-iżvilupp tal-ġisem, il-maturazzjoni, u l-iżvilupp kemm konjittiv kif ukoll tal-mod ta' imġiba.

### **Mediċini oħra u YENTREVE**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed/qiegħda tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk ta' mingħajr riċetta.

Is-sustanza l-aktar importanti f'YENTREVE, duloxetine, hija wżata f'mediċini oħra għall-kundizzjonijiet oħra:

- uġiġh newropatiku tad-dijabete, depressjoni ansjetà u inkontinenza awrinarja

L-użu ta' izjed minn wieħed minn dawn il-mediċini fl-istess żmien għandu jkun evitat. Ara mat-tabib tiegħek jekk qiegħed/qiegħda diġà tieħu xi mediċini oħra li fihom duloxetine.

**It-tabib tiegħek irid jiddeċiedi jekk għandekx tieħu YENTREVE ma' mediċini oħra. Tibdiex tieħu jew twaqqaf xi mediċini, inklużi dawk mixtrija mingħajr riċetta tat-tabib u mediċini magħmula mill-ħxejjex, qabel ma taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek.**

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed/qiegħda tieħu xi wieħed minn dawn li ġejjin:

***Inibituri ta' monoamine oxidase (MAOI):*** M'għandekx tieħu YENTREVE jekk qiegħed/qiegħda tieħu jew haċt reċentement, (f'dawn l-aħħar 14-il ġurnata), xi mediċina oħra kontra d-dipressjoni li tissejjaħ inibitur ta' monamine oxidase (MAOI). Eżempji ta' MAOIs jinkludu moclobemide (antidipressiv) u linezolid (antibijotiku). It-teħid ta' xi MAOI flimkien ma' hafna mill-mediċini mġhotija bir-riċetta, inkluż YENTREVE, jista' jikkawża effetti sekondarji serji jew li jkunu ta' periklu għall-ħajja. Għandek tistenna ta' l-anqas 14-il ġurnata wara li tkun waqaf tieħu xi MAOI biex tkun tista' tieħu YENTREVE. Għandek bżonn ukoll tistenna ta' l-anqas 5 ijiem wara li tieqaf tieħu YENTREVE biex tkun tista' tieħu xi MAOI.

***Mediċini li jikkawża l-irqad:*** Dawn jinkludu mediċini miktuba mit-tabib tiegħek li jinkludu benzodiazepines, antidolorifiċi qawwijin, anti-psikotiċi, phenobarbital u anti-istaminiċi sedattivi.

***Mediċini li jżidu l-livell ta' serotonin:*** Triptans, tramadol, tryptophan, SSRIs (bħal paroxetine u fluoxetine), SNRIs (bħal venlafaxine), antidipressivi triċikliċi (bħal clomipramine, amitriptyline), pethidine, St. John's Wort u MAOIs (bħal moclobemide u linezolid). Dawn il-mediċini jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji; jekk ikollok xi sintomu li mhux mistenni meta qiegħed/qiegħda tieħu xi mediċini minn dawn flimkien ma' YENTREVE, għandek tmur għand it-tabib tiegħek.

***Antikoagulant orali jew sustanzi li jaħdmu kontra l-plejtlits:*** Mediċini li jraqu d-demem jew li ma jhallux li d-demem jiffurma f'ċapep. Dawn il-mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada.

### **YENTREVE mal-ikel, max-xorb u mal-alkoħol**

YENTREVE jista' jittieħed ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Għandek toqgħod iżjed attent jekk tixrob l-alkoħol waqt li tkun qiegħed/qiegħda tieħu YENTREVE.

### **Tqala u Treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk issir tqila jew qiegħda tipprova ssir tqila, waqt li qiegħda tieħu YENTREVE.. Għandek biss tuża YENTREVE wara li tkun iddiskutejt mat-tabib tiegħek il-benefiċċji possibbli u kull riskju possibbli għat-tarbija li għada ma twelditx.

- Kun ċert li l-qabla u/jew it-tabib/a jafu li qiegħda fuq YENTREVE. Meta jittieħdu waqt it-tqala, mediċini simili (SSRIs) jistgħu jżidu r-riskju ta' kundizzjoni serja fit-trabi li tissejjaħ ipertensjoni pulmonarja persistenti fit-tarbija tat-twelid (PPHN), li gġieghel it-tarbija tieħu n-nifs aktar malajr u jkollha kulur blu. Dawn is-sintomi normalment jibdew waqt l-ewwel 24 siegħa mit-twelid tat-tarbija. Jekk dan iseħħ lit-tarbija tiegħek, ikkuntattja lit-tabib/a jew lill-qabla tiegħek immedjament.
- Jekk tieħu YENTREVE lejn tmiem it-tqala, it-tarbija tiegħek jista' jkollha xi sintomi meta titwieled. Dawn normalment jibdew mat-twelid jew fi ftit granet mit-twelid tat-tarbija. Dawn is-sintomi jistgħu jinkludu muskoli dghajfin, tregħid, nervożità, ma tkunx tista' tieħu l-ħalib sew, diffikultà biex tieħu n-nifs u aċċessjonijiet. Jekk it-tarbija tiegħek ikollha xi wieħed minn dawn is-sintomi jew jekk qiegħda tinkwieta dwar is-saħħa tat-tarbija tiegħek, ikkuntattja lit-tabib/a jew lill-qabla tiegħek li jkunu jistgħu jgħidulek x'għandek tagħmel.
- Jekk tieħu YENTREVE lejn tmiem it-tqala, hemm żieda fir-riskju ta' fsada eċċessiva mill-vagina ffit wara l-ħlas, speċjalment jekk għandek passat mediku ta' disturbi ta' fsada. It-tabib jew il-qabla tiegħek għandhom ikunu jafu li qiegħda tieħu duloxetine sabiex ikunu jistgħu jagħtuk parir dwar x'għandek tagħmel.
- Tagħrif disponibbli mill-użu ta' YENTREVE waqt l-ewwel tliet xhur ta' tqala ma jurix, ingenerali, żieda fir-riskju fit-total ta' difetti ta' twelid fit-tarbija. Jekk YENTREVE jittieħed waqt it-tieni nofs tat-tqala, jista' jkun hemm żieda fir-riskju li t-tarbija titwieled kmieni (żieda ta' 6 trabi prematuri għal kull 100 mara li tieħu YENTREVE fit-tieni nofs tat-tqala), il-parti l-kbira bejn il-ġimgħat 35 u 36 ta' tqala.
- Għid lit-tabib/a tiegħek jekk qiegħda tredda'. Mhuwiex rakkomandat l-użu ta' YENTREVE waqt it-treddiġ. Għandek titlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' thossok bi nġhas jew sturdut minħabba YENTREVE. Issuqx u tagħmilx użu minn għodda jew thaddem magni sakemm tkun taf b'liema mod jaffettwak YENTREVE..

### **YENTREVE fih s-sucrose**

YENTREVE fih s-sucrose. Jekk ġejt mgħarraf mit-tabib tiegħek li għandek xi intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

### **YENTREVE fih sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment 'mingħajr sodium'.

## **3. Kif għandek tieħu YENTREVE**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

YENTREVE għandu jittieħed mill-ħalq. Għandek tibla' l-kapsula tiegħek shiħa, ma' tazza ilma.

Id-doża rakkomandata ta' YENTREVE hija ta' 40 mg darbtejn kuljum (filgħodu u tard wara nofsinhar/filgħaxija). It-tabib jista' jiddeċiedi li jibdielek il-kura b'20 mg darbtejn kuljum għal hmistax il-ġurnata qabel ma jżid id-doża għal 40 mg darbtejn kuljum.

Biex tiftakar tieħu YENTREVE, tista' ssibha aktar faċli li teħodha kuljum fl-istess ħinijiet.

Tiqafx tiehu YENTREVE jew tbiddel id-doża tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek. Li tikkura d-disturb li għandek b' mod korrett huwa importanti biex jgħinek tiġi għall-aħjar. Jekk mhijiex kkurata, il-kundizzjoni tiegħek tista' ma tmurx u tista' ssir aktar serja u diffiċli biex tikkuraha.

#### **Jekk tiehu YENTREVE aktar milli suppost**

Ċempel immedjatament lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tiehu aktar ammont ta' YENTREVE minn kemm ordnalek it-tabib. Sintomi ta' doża eċċessiva jinkludu ngħas, koma, is-sindromu ta' serotonin (reazzjoni rari li tista' tikkawża sensazzjonijiet ta' kuntentezza kbira, heđla, guffaġni, irrekwitezza, sensazzjoni bħallikieku fis-sakra, deni, muskoli rigidi jew għarqana), aċċessjonijiet, rimettar u l-qalb tħabbat b' mod mgħaġġel.

#### **Jekk tinsa tiehu YENTREVE**

Jekk tinsa tiehu doża, huđha eżatt kif tiftakar. Madankollu, jekk sar il-hin għad-doża li jmisssek, aqbeż id-doża li nsejt tiehu u hu doża waħda biss bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għad doża li tkun insejt tiehu. Tiehux iżjed mill-ammont ta' YENTREVE li ordnalek it-tabib għal ġurnata waħda.

#### **Jekk tieqaf tiehu YENTREVE**

TIEQAFX tiehu l-kapsuli tiegħek mingħajr ma tiehu l-parir tat-tabib anki jekk tħossok aħjar. Jekk it-tabib tiegħek jaħseb li m'għadx għandek bżonn tiehu YENTREVE hu jew hi se jgħidulek biex tnaqqas id-doża fuq perijodu ta' ġimgħatejn.

Xi pazjenti li waqqfu jieđu YENTREVE f'daqqa wara iżjed minn ġimgħa ta' kura kellhom sintomi bħal:

- sturdament, sensazzjonijiet ta' tniggiż jew sensazzjonijiet bħal meta tiehu xokk elettriku (speċjalment fir-ras), problemi ta' irqad (ħolm stramb, ħmar il-lejl, ma tkunx tista' torqod), għeja, tħossok li trid torqod, tħossok irrekwet u aġitat, tħossok ansjuż, tħossok ħażin (dardir) jew jagħmillek ħażin (rimettar), ċaqliq (tregħid), uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-muskoli, tħossok irritabbli, dijarea, għaraq esaġerat jew vertigo.

Normalment dawn is-sintomi mhumiex serji u jisparixxu fi ftit granet, imma jekk għandek sintomi li qegħdin idejquk għandek issaqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Normalment dawn l-effetti jkunu ħfief għal moderati u ħafna drabi jisparixxu wara ftit żmien.

#### **Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 minn kull 10)**

- tħossok ma tiflaħx (tqalligħ), nixfa fil-ħalq, stitikezza
- għeja

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- nuqqas t'aptit
- ma torqodx tajjeb, tħossok aġitat, tnaqqis fil-ħajra għas-sess, ansjetà, diffikultà biex torqod
- uġiġħ ta' ras, sturdament, tħossok letargiku, tħossok bi ngħas, roġħda jew tirziħ, inkluż it-tirziħ jew tnemnin tal-ġilda
- vista mċajpra
- sensazzjoni ta' sturdament jew 'spinning' (vertiġini)
- zieda fil-persjoni tad-dem, ħmura fil-wiċċ
- dijarea, uġiġħ ta' żaqq, tħossok ma tiflaħx (rimettar), ħruq ta' l-istonku jew indigestjoni
- iżżid fl-għaraq
- debbulizza, roġħda

**Effetti sekundarji mhux komuni(jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

- infjammazzjoni tal-gerżuma li minhabba fiha tinhanaq
- reazzjonijiet allergiċi
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde li tista' tikkawża għeja jew żieda fil-piż
- dižidratazzjoni
- tgħażiż tas-snien, thossok diżorjentat, nuqqas ta' motivazzjoni, id-diffikultà jew in-nuqqas li jkollok orgažmu, ikollok holm mhux tas-soltu
- thossok nervuż, diffikultà biex tikkonċentra, ttegħem l-affarijiet differenti mis-soltu, kwalità hażina ta' rqađ
- il-habba ta' l-għajn tkun kbira (iċ-centru skur ta' l-għajnejn), problemi bil-vista, l-għajnejn jinħassu xotti
- tinnitus (is-sensazzjoni ta' hsejjes fil-widnejn meta m'hemm ebda hoss madwarek), uġiġh fil-widnejn
- thoss il-qalb thabbat f'sidrek, thabbit mgħaġġel jew irregolari tal-qalb
- hass hażin
- tittewweb iżjed mis-soltu
- tirremetti d-demem, jew l-ippurgar(il-feċi) ikun iswed bħall-qatran, gastroenterite, infjammazzjoni tal-halq, tfewwiq, diffikultà biex tibra', tgħaddi l- arja, toghma hażina fil-halq
- infjammazzjoni tal-fwied li tista' tkun il-kawża ta' uġiġh addominali u l-gilda u l-abjad tal-għajnejn jisfaru
- raxx (bil-haq), tegħreq matul il-lejl, urtikarja, thoss l-għaraq ixoqq għalik, tendenza oghla li titbenghel
- uġiġh fil-muskoli, riġidità fil-muskoli, spażmu fil-muskolu, ġbid fil-muskolu tax-xedaq
- diffikultà biex tibdi tgħaddi l-awrina, thoss l-uġiġh meta tgħaddi l-awrina, il-bżonn li tgħaddi l-awrina matul il-lejl, tgħaddi l-awrina ta' spiss, l-awrina jkollha riha mhux tas-soltu
- demem mhux tas-soltu mill-vaġina, sintomi ta' menopawża
- uġiġh fis-sider, thossok kiesaħ, għatxan, thossok shun
- tnaqqiż fil-piż, żieda fil-piż
- Yentreve jista' jkollu effetti li ma tkunx taf dwarhom bħal židiet fl-enzimi tal-fwied jew fil-livelli tal-potassju, tal-creatine phosphokinase, taz-zokkor jew tal-kolesterol fid-demem

**Effetti sekundarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000)**

- reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament b'nefha tal-ilsien jew tax-xufftejn
- livelli baxxi ta' sodium fid-demem (l-iżjed f'pazjenti anzjani: is-sintomi jistghu jinkludu li thossok sturdut, debboli, konfuż, bi ngħas jew għajjen hafna jew thossok jew tkun imdardar, sintomi aktar serji huma li jkollok hass hażin, aċċessjonijiet jew waqgħat), is-sindromu ta' sekrezzjoni mhux f'loka tal-ormon anti-dijuretiku (SIADH).
- imġiba li tista' twassal għas-suwicidju, ħsibijiet li jistghu jwasslu għas-suwicidju, manija (tkun attiv iżzejjed, ikollok ħsibijiet li jiġru bik u jonqos il-bżonn ta' l-irqad), allucinazzjonijiet, thossok aggressiv u rrabjat.,
- "Sindromu ta' Serotonin" (reazzjoni rari li tista' tikkawża sensazzjonijiet ta' kuntentezza kbira, hedla, guffaġni, irrekwitezza, sensazzjoni bħallikieku fis-sakra, deni, muskoli riġidi jew għarqana), aċċessjonijiet, kontrazzjoni jew ġbid f'daqqa involontarju tal-muskoli, sensazzjoni ta' rrekwitezza jew l-inkapacità li wiehed joqgħod mingħajr ma jiċċaqlaq, diffikultà biex tikkontrolla l-movimenti eż. nuqqas ta' koordinazzjoni jew movimenti involontarji tal-muskoli, is-sindromu ta' rrekwitezza fis-saqajn
- żieda fil-pressjoni fl-għajnejn (glawkoma)
- sturdament, thossok se tistordi jew jkollok hass hażin meta tqum bil-wieqfa, ikollok is-swaba' ta' idejk u ta' saqajk keshin
- rassa fil-gerżuma, tinfarag
- Soghla, tharħir u qtugħ ta' nifs li jistghu jkunu akkumpanjati minn temperatura għolja

- tghaddi demm ta' kulur ahmar qawwi mal-ippurgar, infjammazzjoni tal-musrana l-kbira (li twassal ghad-dijarea)
- insufficjenza epatika, il-gilda u l-abjad tal-ghajnejn jisfaru (suffejra)
- is-sindromu ta' Stevens-Johnson (marda serja fejn ikollok hafna nfafet fuq il-gilda, fil-halq, fl-ghajnejn u fuq il-ġenitali), reazzjoni allergika serja li tista' tikkawza nefha tal-wicc jew tal-gerżuma (angjoedima), sensitività ghad-dawl tax-xemx
- gbid involontarju tal-muskoli
- diffikultà jew inabbiltà biex tghaddi l-awrina, il-bżonn li tghaddi aktar awrina mis-soltu, ikun hemm tnaqqis fil-fluss ta' l-awrina
- pirjids mhux tas-soltu, li jinkludu pirjids b'hafna demm, bl-uġiġh, irregolari jew li jdumu, pirjids li jinqabzu jew li jkunu aktar hfief mis-soltu, produzzjoni li mhijiex normali ta' halib mis-sider
- fsada vaginali eċċessiva ffit wara t-twelid (emorraġija wara l-hlas)
- waqgħat (l-aktar f'nies anzjani), il-mod kif timxi ma jkunx normali

#### **Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)**

- Infjammazzjoni tal-arterji u tal-vini fil-gilda (vaskulite kutanea)

#### **Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

- sinjali u sintomi ta' kondizzjoni li tissejjah "kardjomijopatiya ta' stress" li tista' tinkludi wġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, sturdament, hass hażin, tahbit mhux regolari tal-qalb.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen YENTREVE**

#### **Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.**

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna.

Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

#### **X'fih YENTREVE:**

Is-sustanza **attiva** hija duloxetine.

Kull kapsula fiha 20 mg jew 40 mg ta' duloxetine (bhala hydrochloride).

Is-sustanzi **l-ohra** huma :

*Kontenut tal-kapsula:* hypromellose, hypromellose acetate succinate, sucrose, sferi taz-zokkor, talkum, titanium dioxide (E171), triethyl citrate (*Ara fl-ahhar ta' sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar sucrose*)

*Il-Qoxra tal-kapsula:* gelatina, sodium lauryl sulphate, titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132), iron oxide ahmar u iron oxide isfar, inkjostru iswed li jittiekel.

*Inkjostru iswed li jittiekel:* iron oxide iswed sintetiku (E172), propylene glycol, shellac.



**Kif jidher JENTREVE u l-kontenut tal-pakkett:**

YENTREVE issibu bhala kapsula gastro-rezistenti iebsa. Kull kapsula ta' YENTREVE fiha pellits ta' duloxetine hydrochloride b'kisja sabiex tiprotegihom mill-aċidu ta' l-istonku.

YENTREVE issibu f'żewġ doži : 20 mg u 40 mg.

Il-kapsuli ta' 40 mg huma orangġo u ċelesti u huma stampati b' '40 mg' u l-kodiċi '9545'.

Il-kapsuli ta' 20 mg huma ċelesti u huma stampati b' '20 mg' u l-kodiċi '9544'.

YENTREVE 40 mg issibu f'pakketti ta' 28, 56, 98, 140 u 196 (2 x 98) kapsula.

YENTREVE 20 mg issibu f'pakketti ta' 28, 56 u 98 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:**

*Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:* Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda.

*Manifattur:* Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanja.

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Lilly France

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

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

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

**Anness IV**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-tqeghid fis-suq**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal duloxetine, il-konkluzjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar **is-sindromu newrolettiku malinn (NMS -newroleptic malignant syndrome)** u **kardjomijopatija ta' stress (kardjomijopatija ta' Takotsubo)** mil-letteratura medika, minn rapporti spontanji, li jinkludu f'xi każijiet relazzjoni temporali vicina, *de-challenge* u/jew *re-challenge* pożittiv u minhabba mekkanizmu ta' azzjoni plawsibbli, ir-Rapporteur PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn duloxetine u NMS u kardjomijopatija ta' stress (kardjomijopatija ta' Takotsubo) hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Ir-Rapporteur PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom duloxetine għandha tiġi emendata biex tirrifletti dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal duloxetine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) medicinali li fih/fihom duloxetine ma nbidilx sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.