

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 20 mg enterokapsler, harde

YENTREVE 40 mg enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

YENTREVE 20 mg

Hver kapsel inneholder 20 mg duloksetin (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver kapsel kan inneholde opptil 37 mg sukrose.

YENTREVE 40 mg

Hver kapsel inneholder 40 mg duloksetin (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver kapsel kan inneholde opptil 74 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsler, harde.

YENTREVE 20 mg

Ugjennomsiktig blå bunn merket "20 mg" og en ugjennomsiktig blå topp merket "9544".

YENTREVE 40 mg

Ugjennomsiktig oransje bunn merket "40 mg" og en ugjennomsiktig blå topp merket "9545".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

YENTREVE er indisert for kvinner til behandling av moderat til alvorlig stressinkontinens (SUI).

YENTREVE er indisert til voksne.

For mer informasjon se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose YENTREVE er 40 mg 2 ganger daglig, med eller uten mat. Pasientens nytte og toleranse av behandlingen bør evalueres etter 2–4 uker. Enkelte pasienter kan ha nytte av å starte behandlingen med en dosering på 20 mg 2 ganger daglig i to uker, før dosen økes til den anbefalte dosering på 40 mg 2 ganger daglig. Opptrapping av dosen kan redusere, men ikke eliminere, risikoen for kvalme og svimmelhet.

Det foreligger kun begrensede effektdata til å underbygge YENTREVE 20 mg 2 ganger daglig.

Effekten av YENTREVE er ikke undersøkt i placebokontrollerte studier utover 3 måneder. Nyttens av behandlingen bør evalueres regelmessig.

Ved å kombinere YENTREVE med bekkenbunnstrening kan det oppnås en bedre effekt enn med hver behandling alene. Det anbefales å overveie samtidig bekkenbunnstrening.

Nedsatt leverfunksjon:

YENTREVE må ikke anvendes til kvinner med en leversykdom som fører til nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 til 80 ml/min). YENTREVE må ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min, se pkt 4.3).

Pediatrike populasjon

Sikkerhet og effekt av duloksetin til behandling av stressinkontinens er ikke studert. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Spesielle populasjoner

Eldre

Forsiktighet bør utvises ved behandling av eldre.

Seponering av behandlingen

Brå seponering bør unngås. Når behandlingen med YENTREVE avsluttes, bør dosen gradvis reduseres over en periode på minst en til to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom uakseptable symptomer oppstår etter dosereduksjon eller ved seponering bør man overveie å gjenoppta tidligere forskrevet dose. Deretter kan legen fortsette en gradvis dosenedtrapping, men over lengre tid.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

Leversykdom som kan resultere i nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

YENTREVE skal ikke brukes i kombinasjon med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidasehemmere– MAO-hemmere (se pkt. 4.5).

YENTREVE skal ikke brukes i kombinasjon med CYP1A2-hemmere, som fluvoksamin, ciprofloksacin eller enoxacin, fordi kombinasjonen kan resultere i forhøyede plasmakonsentrasjoner av duloksetin (se pkt. 4.5).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (creatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Det er kontraindisert å starte behandling med YENTREVE hos pasienter med ukontrollert hypertensjon som kan utsette pasienter for en potensiell risiko for hypertensiv krise (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mani og kramper

YENTREVE bør anvendes med forsiktighet hos pasienter med tidligere mani eller en diagnose med bipolar lidelse og/eller kramper.

Serotonergt syndrom/ malignt nevroleptikasyndrom

Behandling med duloksetin kan i likhet med andre serotonerge preparater føre til utvikling av serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndrom (MNS), en potensiell livstruende tilstand, spesielt ved samtidig bruk av andre serotonerge preparater (inkludert SSRI-legemidler, SNRI-legemidler, trisykliske antidepressiva og triptaner), med legemidler som hemmer serotoninmetabolismen som f.eks: MAO-hemmere, eller med antipsykotika eller andre dopaminantagonister som kan påvirke det serotonerge transmittersystemet (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner og koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, ustabilt blodtrykk, hypertermi), nevro-muskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, inkoordinasjon) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Serotonergt syndrom i sin mest alvorlige form kan ligne MNS, som inkluderer hypertermi, muskelstivhet, forhøyede serumkreatininasenivåer, autonom ustabilitet med mulig rask svingning i vitale tegn og mentale statusendringer.

Hvis samtidig behandling med duloksetin og andre serotonerge legemidler/nevroleptika som kan påvirke de serotonerge og/eller dopaminerge neurotransmittersystemene er klinisk indisert, anbefales det at pasientene overvåkes nøye, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Johannesurt

Bivirkninger kan opptre oftere når YENTREVE og urtepreparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) brukes samtidig. *Mydriasis*

Det er rapportert om tilfeller av mydriasis i forbindelse med duloksetin, og det skal derfor utvises forsiktighet ved forskrivning av duloksetin til pasienter med forhøyet intraokulært trykk eller til pasienter med risiko for trangvinklet glaukom.

Blodtrykk og hjertefrekvens

Duloksetin har hos noen pasienter vært forbundet med økt blodtrykk og signifikant hypertensjon. Dette kan skyldes den noradrenerge virkningen av duloksetin. Tilfeller med hypertensiv krise er rapportert med duloksetin, særlig hos pasienter med allerede eksisterende hypertensjon. Hos pasienter med kjent hypertensjon og/eller annen hjertesykdom, anbefales derfor blodtrykksmonitorering særlig i løpet av første behandlingsmåned. Duloksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander der økt hjertefrekvens eller blodtrykksstigning kan medføre risiko. Forsiktighet skal videre utvises når duloksetin anvendes samtidig med legemidler som kan redusere dets metabolisme (se pkt. 4.5). Hos pasienter som erfarer en fortsatt økning i blodtrykk under duloksetinbehandling, bør dosereduksjon eller gradvis seponering vurderes (se pkt. 4.8). Behandling med duloksetin bør ikke initieres hos pasienter med ukontrollert hypertensjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det forekommer økt plasmakonsentrasjon av duloksetin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på hemodialyse (kreatininclearance < 30 ml/min). For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.3. Se pkt. 4.2 vedrørende pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Blødning

Det er rapportert om unormale blødninger, som ekkymose, purpura og gastrointestinal blødning, ved bruk av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin/noradrenalin reopptakshemmere (SNRI), inklusive duloksetin. Duloksetin kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6). Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar antikoagulantia og/eller legemidler som er kjent for å påvirke blodplatefunksjonen (f.eks. NSAID eller acetylsalisylsyre (ASA)), samt hos pasienter med kjent blødningstendens.

Seponering av behandlingen

Seponeringssymptomer er vanlige ved avbrutt behandling, særlig dersom seponering skjer brått (se pkt. 4.8). I en klinisk studie framkom bivirkninger som følge av brå seponering hos ca. 44 % av YENTREVE-behandlede pasienter og hos 24 % av pasientene på placebo.

Risikoen for seponeringssymptomer etter SSRIs og SRNIs kan avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsvarighet og dose, og hvor hurtig dosereduksjonen skjer. De vanligst rapporterte bivirkninger er listet opp i pkt. 4.8. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være svært intense. De opptrer gjerne i løpet av de første få dagene etter behandlingsslutt, men slike symptomer har også vært rapportert i svært sjeldne tilfeller hos pasienter som uforvarende har glemt en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner som regel i løpet av 2 uker, selv om det hos noen personer kan ta lenger tid (2-3 måneder eller mer). Det anbefales derfor å redusere duloksetin gradvis ved seponering av behandlingen, over en periode på minst 2 uker, etter pasientens behov (se pkt. 4.2).

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert ved administrasjon av YENTREVE, inkludert tilfeller med serumnatrium under 110 mmol/l. Hyponatremi kan være forårsaket av et syndrom som gir nedsatt sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH). De fleste av disse tilfellene var hos eldre pasienter, spesielt sett i sammenheng med nylig endret væskebalanse eller tilstander som predisponerer for endring i væskebalansen i anamnesen. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med økt risiko for hyponatremi; som hos eldre, ved cirrhose, dehydrering eller hos pasienter behandlet med diuretika.

Depresjon, suicidale tanker og oppførsel

Selv om YENTREVE ikke er indisert til behandling av depresjon, eksisterer den aktive substans (duloksetin) også som et antidepressivt legemiddel. Depresjon er forbundet med økt risiko for suicidale tanker, selvskadning og suicid (suicidrelaterte hendelser). Risikoen vedvarer inntil betydelig remisjon inntre. Bedring vil nødvendigvis ikke inntre i løpet av de første ukene eller senere, og tett oppfølging av pasienten er nødvendig inntil slik bedring inntre. Det er vanlig klinisk erfaring at risikoen for suicid kan øke i tidlig stadium av bedringen. Pasienter med suicidrelaterte hendelser i sykehistorien eller som i vesentlig grad fremstår med suicidale tanker før behandlingsstart, har større risiko for suicidale tanker eller suicidal oppførsel, og bør få nøye oppfølging under behandling. En meta-analyse av placebo-kontrollerte kliniske studier av antidepressive legemidler ved psykiatriske lidelser viste en økt risiko for suicidal oppførsel med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter under 25 år.

Tilfeller av suicidale tanker samt suicidal oppførsel under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling har vært rapportert (se pkt. 4.8). Legen bør oppfordre pasientene til å si fra om alle triste tanker eller følelser eller depressive symptomer, når som helst de måtte forekomme. Dersom pasienten utvikler agitasjon eller depressive symptomer under behandling med YENTREVE, bør særskilt medisinsk rådgivning søkes, ettersom depresjon er en alvorlig medisinsk tilstand. Dersom beslutning tas om å starte antidepressiv farmakologisk behandling, anbefales en gradvis seponering av YENTREVE (se pkt. 4.2).

Bruk hos barn og ungdom under 18 år

YENTREVE bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Suicidrelatert oppførsel (suicidforsøk og suicidale tanker), og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne), er sett oftere i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Hvis, basert på klinisk behov, en beslutning om å behandle likevel blir tatt, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn til suicidale symptomer. I tillegg foreligger ikke langtids sikkerhetsdata hos barn og unge med hensyn til vekst, modning samt kognitiv- og adferdsutvikling.

Legemidler som inneholder duloksetin

Duloksetin anvendes under forskjellige handelsnavn og flere indikasjoner (behandling av smerter ved diabetisk nevropati, depressive lidelser, generalisert angstlidelse og stressinkontinens). Det bør unngås å bruke mer enn ett slikt legemiddel om gangen.

Hepatitt/økte leverenzymverdier

Tilfeller av leverskade, inkludert alvorlig økning i leverenzymverdier (> 10 ganger øvre grense for normalverdier), hepatitt og gulsott er rapportert med duloksetin (se pkt. 4.8). De fleste av bivirkningene oppsto i løpet av første behandlingsmåned. Typen leverskade var hovedsakelig hepatocellulær. Duloksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter behandlet med andre legemidler som er forbundet med leverskade.

Akatisi/psykomotorisk uro

Bruken av duloksetin har vært forbundet med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektiv ubehagelig eller plagsom uro og trang til bevegelse, som ofte gjør det umulig å sitte eller stå stille. Dette opptrer helst i løpet av de aller første behandlingsukene. Hos pasienter som utvikler slike symptomer kan doseøkning være skadelig.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Sukrose

YENTREVE enterokapsler inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltase-svikt bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere): På grunn av risiko for serotonergt syndrom bør duloksetin ikke anvendes i kombinasjon med ikke-selektive irreversible monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), eller før minst 14 dager etter avsluttet behandling med en MAO-hemmer. Basert på duloksetins halveringstid, bør det gå minst 5 dager fra avsluttet duloksetinbehandling til start av behandling med en MAO-hemmer (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av YENTREVE og selektive, reversible MAO-hemmere som moklobemid anbefales ikke (se pkt. 4.4). Linezolid, et antibiotikum, er en reversibel ikke-selektiv MAO-hemmer og bør ikke gis til pasienter som behandles med YENTREVE (se pkt. 4.4).

CYP1A2-hemmere: CYP1A2 er involvert i metabolismen av duloksetin og samtidig bruk av duloksetin og potente CYP1A2-inhibitorer vil sannsynligvis resultere i høyere konsentrasjoner av duloksetin. Fluvoksamin (100 mg én gang daglig), en potent CYP1A2-hemmer, reduserte den tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin med omtrent 77 %, og økte AUC_{0-t} 6 ganger. Behandling med YENTREVE bør derfor ikke kombineres med potente CYP1A2-hemmere som fluvoksamin (se pkt. 4.3).

CNS-legemidler: Det anbefales å utvise forsiktighet når YENTREVE tas sammen med andre sentralt virkende legemidler eller substanser, inkludert alkohol, og sederende legemidler (benzodiazepiner, morfinmimetika, antipsykotika, fenobarbital, sederende antihistaminer).

Serotonerge legemidler: Det er i sjeldne tilfeller rapportert om serotonergt syndrom hos pasienter som får behandling med SSRI/SNRI-legemidler i kombinasjon med andre serotonerge legemidler. Det anbefales forsiktighet hvis YENTREVE anvendes sammen med serotonerge legemidler som SSRI-legemidler, SNRI-legemidler, trisykliske antidepressiva som klomipramin eller amitriptylin, MAO-hemmere som moklobemid eller linezolid, Johannesurt (*Hypericum perforatum*) eller triptaner, tramadol, petidin og tryptofan (se pkt. 4.4).

Duloksetins virkning på andre legemidler

Legemidler metabolisert via CYP1A2: Farmakokinetikken til teofyllin, et CYP1A2-substrat, ble ikke signifikant påvirket ved samtidig administrering av duloksetin (60 mg to ganger daglig).

Legemidler metabolisert via CYP2D6: Duloksetin er en moderat CYP2D6-inhibitor. Duloksetin gitt som 60 mg 2 ganger daglig sammen med en enkelt dose av desipramin, et CYP2D6-substrat, medførte en 3-dobling av AUC for desipramin. Samtidig bruk av duloksetin (40 mg 2 ganger daglig) øker steady-state AUC for tolterodin (2 mg 2 ganger daglig) med 71 %, men påvirker ikke

farmakokinetikken for tolterodins aktive 5-hydroksymetabolitt, og det anbefales ingen dosejustering. Forsiktighet anbefales ved administrasjon av duloksetin sammen med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6 (risperidon, tricykliske antidepressiva [TCA], som norriptilin, amitryptilin og imipramin), spesielt dersom disse legemidlene har et snevert terapeutisk vindu (som flekainid, propafenon og metoprolol).

Orale antikonseptiva og andre steroider: Resultater fra *in vitro*-studier viser at duloksetin ikke induserer CYP3As katalytiske aktivitet. Det er ikke utført spesifikke *in vivo*-interaksjonsstudier.

Antikoagulasjonsmidler og antiplatemidler: Det bør utvises forsiktighet når duloksetin kombineres med orale antikoagulasjonsmidler eller antiplatemidler på grunn av en potensiell økt blødningsrisiko som kan tilskrives en farmakodynamisk interaksjon. Det er videre rapportert en økning av INR når duloksetin ble administrert til pasienter som samtidig ble behandlet med warfarin. Samtidig administrering av duloksetin og warfarin ved steady-state hos friske frivillige, som del av en klinisk farmakologistudie, resulterte imidlertid ikke i en klinisk signifikant endring av INR fra baseline, eller i farmakokinetikken til R- eller S-warfarin.

Effekten av andre legemidler på duloksetin

Antacida og H₂-antagonister: Samtidig administrasjon av YENTREVE og aluminium- og magnesiumholdige antacida, eller med famotidin viser ingen signifikant effekt på absorpsjonshastighet eller absorpsjonsgrad av duloksetin etter en oral dosering på 40 mg.

CYP1A2-indusere: Det er vist at røykere har nesten 50% lavere plasmakonsentrasjon av duloksetin sammenlignet med ikke-røykere i populasjonsfarmakokinetiske analyser.

4.6 Fertilitet graviditet og amming

Fertilitet

I dyrestudier hadde duloksetin ingen effekt på mannlig fertilitet, og effekt hos kvinner ble vist kun ved doser som forårsaket maternell toksisitet.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved en systemisk eksponering (AUC) for duloksetin som er lavere enn maksimal klinisk eksponering (se pkt. 5.3).

To store observasjonsstudier tyder ikke på en samlet økt risiko for store medfødte misdannelser (én fra USA med 2500 eksponert for duloksetin i løpet av første trimester, og én fra EU med 1500 eksponert for duloksetin i løpet av første trimester). Analysen av spesifikke misdannelser, som hjertemisdannelser, viser inkonklusive resultater.

I EU-studien var maternell eksponering for duloksetin sent i graviditeten (når som helst fra uke 20 i svangerskapet til fødsel) forbundet med økt risiko for fødsel før termin (mindre enn fordoblet, tilsvarende ca. 6 flere premature fødsler per 100 kvinner behandlet med duloksetin sent i graviditeten). De fleste forekom mellom 35. og 36. svangerskapsuke. Denne sammenhengen ble ikke sett i USA-studien.

Data fra observasjonsstudier i USA har vist en økt risiko (mindre enn fordoblet) for postpartumblødning etter eksponering for duloksetin siste måneden før fødsel.

Epidemiologiske data antyder at bruk av SSRIs under graviditet, spesielt sent i svangerskapet, kan øke risikoen for persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Selv om det ikke har blitt gjort studier som undersøker assosiasjonen mellom PPHN og SNRI-behandling, kan ikke denne potensielle risikoen utelukkes for duloksetin når man tar i betraktning den beslektede virkningsmekanismen (hemming av re-opptak av serotonin).

Som ved andre serotonerge legemidler kan seponeringssymptomer forekomme hos barnet ved bruk av duloksetin hos mor nær termin. Seponeringssymptomer som er sett ved duloksetin kan være hypotoni,

tremor, sitringer, vanskeligheter med å spise, pustevanskeligheter og kramper. Majoriteten av tilfellene har inntruffet enten ved fødsel eller i løpet av få dager etter fødselen.

YENTREVE bør kun brukes under graviditet dersom den potensielle fordelene av behandlingen rettferdiggjør den potensielle risikoen for barnet. Kvinner bør rådes til å informere legen dersom de blir gravide, eller planlegger å bli gravide, under behandlingen.

Amming

Basert på en studie med 6 lakterende kvinner som ikke ammet barna sine, utskilles duloksetin i svært liten grad i human brystmelk. Beregnet døgndose for barnet i mg/kg utgjør omtrent 0,14% av morens dose (se pkt.5.2). Fordi sikkerhet av duloksetin hos spedbarn ikke er kjent, er YENTREVE kontraindisert til ammende (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. YENTREVE kan assosieres med sedasjon og svimmelhet. Pasienter bør derfor gjøres oppmerksomme på at deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner kan være påvirket.

4.8 Bivirkninger

a. Oversikt over sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkninger hos pasienter behandlet med YENTREVE i kliniske studier ved SUI og andre lidelser i nedre urinveier var kvalme, munntørrehet, tretthet og konstipasjon. Dataanalysen fra fire 12-ukers, placebokontrollerte kliniske studier hos pasienter med SUI, 958 duloksetinbehandlede og 955 placebobehandlede pasienter, viste at de rapporterte bivirkninger typisk oppsto i den første behandlingsuken. Imidlertid var størstedelen av de mest vanlige bivirkningene milde til moderate og opphørte innen 30 dager (for eksempel kvalme).

b. Oversikt over bivirkninger i tabellform

Tabell 1 angir bivirkninger fra spontanrapportering og i placebokontrollerte kliniske studier.

Tabell 1: Bivirkninger

Frekvensene estimerer: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>					
		Laryngitt			
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>					
		Hypersensitivitetsreaksjoner	Anafylaktisk reaksjon		
<i>Endokrine sykdommer</i>					
		Hypotyreose			
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>					
	Nedsatt matlyst	Dehydrering	Hyperglykemi (rapportert spesielt hos diabetikere) Hyponatremi SIADH ⁶		
<i>Psykiatriske sykdommer</i>					

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Insomni Agitasjon Nedsatt libido Angst Søvnforstyrrelser	Desorientering Bruksisme Apati Uvanlig orgasme Uvanlige drømmer	Suicidal atferd ^{5,6} Suicidale tanker ^{5,7} Hallusinasjoner Aggresjon og sinne ^{4,6}		
<i>Neurologiske sykdommer</i>					
	Hodepine Svimmelhet Letargi Somnolens Tremor Parestesi	Nervøsitet Oppmerksomhetsforstyrrelse Dysgeusi Dårlig søvnkvalitet	Serotonergt syndrom ⁶ Krampeanfall ^{1,6} Myokloni Akatisi ⁶ Psykomotorisk uro ⁶ Ekstra-pyramidale symptomer ⁶ Dyskinesi "Restless legs"-syndrom		
<i>Øyesykdommer</i>					
	Uklart syn	Mydriasis Nedsatt syn Tørre øyne	Glaukom		
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>					
	Vertigo	Tinnitus ¹ Smerter i øret			
<i>Hjertesykdommer</i>					
		Palpitasjoner Takykardi	Supra-ventrikulær arytmi, hovedsakelig atriell fibrillasjon ⁶		Stresskardiomyopati (takotsubo kardiomyopati)
<i>Karsykdommer</i>					
	Hypertensjon ^{3,7} Flushing	Synkope ² Økt blodtrykk ³	Hypertensiv krise ³ Ortostatisk hypotensjon ² Kalde ekstremiteter		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>					
		Gjesping	Tetthet i halsen Neseblødning Interstitiell lungesykdom ¹⁰ Eosinofil pneumoni ⁶		
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>					
Kvalme Munntørrehet Konstipasjon	Diaré Abdominal smerte Oppkast Dyspepsi	Gastrointestinal blødning ⁷ Gastroenteritt Stomatitt Raping Gastritt	Hematochezi Mikroskopisk kolitt ⁹		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
		Dysfagi Flatulens Dårlig ånde			
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>					
		Hepatitt ³ Forhøyede leverenzym- verdier (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase) Akutt leverskade	Leversvikt ⁶ Gulsott ⁶		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>					
	Økt svette	Utslett Svetting om natten Urtikaria Kontaktdermatitt Kaldsvetting Økt tendens til blåmerker	Stevens-Johnson syndrom ⁶ Angionevrtisk ødem ⁶ Fotosensitivitets- reaksjoner	Kutan vaskulitt	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>					
		Muskel/skjelett- smerte Stramme muskler Muskelspasmer Kjevesperre	Muskeltrekninger		
<i>Sykdommer i nyrer og urinveier</i>					
		Urinhesitasjon Dysuri Nokturi Pollakiuri Uvanlig urinlukt	Urinretensjon ⁶ Polyuri Redusert vannlating		
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>					
		Gynekologisk blødning Menopausale symptomer	Mensturasjons- forstyrrelser Galaktoré Hyper- prolaktinemi Postpartum- blødning ⁶		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>					
Utmattethet	Asteni Frysninger	Brystmerter ⁷ Fall ⁸ Føle seg unaturlig Kuldefølelse Tørste Sykdomsfølelse Varmefølelse	Unormal gange		
<i>Undersøkelser</i>					
		Redusert vekt Økt vekt	Økt kaliumverdi i blodet		

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
		Økt kolesterolverdi i blodet Økt kreatin-fosfokinaseverdi i blodet			

¹ Tilfeller av krampeanfåll og tilfeller av tinnitus er også rapportert etter avsluttet behandling.

² Tilfeller av ortostatisk hypotensjon og synkope er rapportert, spesielt ved behandlingsstart.

³ Se pkt. 4.4.

⁴ Tilfeller av aggresjon og sinne er rapportert særlig tidlig i behandlingen eller nylig etter avsluttet behandling.

⁵ Tilfeller av suicidale tanker og suicidal oppførsel er rapportert under duloksetinbehandling eller nylig etter avsluttet behandling (se pkt 4.4).

⁶ Anslått frekvens basert på rapporterte bivirkninger etter markedsføring via bivirkningsrapporterings-system; ikke sett i placebokontrollerte kliniske studier.

⁷ Ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo.

⁸ Fall var mer vanlig hos eldre (≥ 65 år)

⁹ Estimert frekvens basert på alle data fra kliniske studier.

¹⁰ Estimert frekvens basert på placebo-kontrollerte kliniske utprøvinger.

c. Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Seponering av duloksetin (særlig ved plutselig opphør) fører vanligvis til seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi eller elektrisk sjokklignende følelse, spesielt i hodet), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), utmattethet, somnolens, opphisselse eller engstelse, kvalme og/eller brekninger, tremor, hodepine, myalgi, irritabilitet, diaré, hyperhidrose og vertigo er de mest vanlig rapporterte reaksjoner.

For SSRIs og SNRIs er slike hendelser vanligvis milde til moderate og selvbegrensende, hos noen pasienter, derimot, kan de opptre svært uttalt og/eller forlenget. Det anbefales derfor å foreta en gradvis nedtrapping av dosen når behandling med duloksetin ikke lenger er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det hjertefrekvenskorrigerede QT-intervallet hos duloksetinbehandlede pasienter atskilte seg ikke fra de placebobehandlede. Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i QT, PR, QRS eller QTcB-målinger mellom duloksetinbehandlede og placebobehandlede pasienter.

I 12-ukers akuttfasen av tre kliniske studier med duloksetin hos pasienter med diabetisk nevropatisk smerte ble det observert en liten, men statistisk signifikant, økning i fastende blodsukker hos duloksetinbehandlede pasienter. HbA_{1c} var stabilt både hos duloksetinbehandlede og hos placebobehandlede pasienter. I en forlenget studiefase, av opp til 52 ukers varighet, viste disse studiene en økning i HbA_{1c}, både i duloksetingruppen og i gruppen som fikk rutinemessig behandling, men økning i snitt var 0,3 % større i den duloksetinbehandlede gruppen. Det var også en svak økning av fastebloodsukker og totalkolesterol blant duloksetinbehandlede pasienter, mens disse laboratorieprøvene viste et svakt fall i gruppen som ble behandlet som normalt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er rapportert tilfeller av overdosering, alene eller i kombinasjon med andre legemidler, med duloksetindoser på 5400 mg. Det har forekommet dødsfall, og da hovedsakelig med en kombinasjon

av overdoser, men også med duloksetin alene i en dose på ca. 1000 mg. Tegn og symptomer på overdosering (duloksetin alene eller i kombinasjon med andre legemidler) omfatter somnolens, koma, serotonergt syndrom, kramper, brekninger og takykardi.

Det er ingen kjent antidot mot duloksetin, men dersom serotonergt syndrom skulle oppstå kan spesifikk behandling overveies (som cyproheptadin og/eller temperaturregulering). Det skal etableres frie luftveier. Det anbefales å monitorere hjertefunksjon og andre vitale funksjoner, samt etablere passende symptomatiske og understøttende behandling. Ventrikkelskylling kan være indisert dersom denne foretas kort etter inntak eller hos pasienter med symptomer. Aktivt kull kan være nyttig til begrensnig av absorpsjon. Duloksetin har et stort distribusjonsvolum, og forsert diurese, hemoperfusjon og utskiftningstransfusjon har sannsynligvis ingen hensikt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Duloksetin er en kombinert serotonin (5-HT) og noradrenalin (NA) reopptakshemmer. Det hemmer svakt reopptaket av dopamin uten signifikant affinitet for histaminerge, dopaminerge, kolinerge og adrenerge reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

I dyreforsøk fører et forhøyet nivå av 5-HT og NA i sakral spinalmarg til økt tonus i urinrøret via en forsterket nervus pudendus-stimulering av urinrørets tverrstripede lukkemuskel kun i løpet av lagringsfasen av vannlatingssyklusen. En lignende mekanisme hos kvinner er antatt å resultere i kraftigere urethra-lukking under lagringsfasen med fysisk stress, og dette er antatt å forklare effekten av duloksetin i behandlingen av kvinner med SUI.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av 40 mg duloksetin to ganger daglig ved behandling av SUI ble vurdert i fire dobbeltblinde, placebokontrollerte, randomiserte studier med 1913 kvinner (22-83 år) med SUI. 958 av disse pasientene ble randomisert til duloksetin og 955 til placebo. Primært effektendepunkt var hyppigheten av inkontinensepisoder (IEF) ut fra dagbøker og et spørreskjema vedrørende livskvalitet og inkontinens (I-QOL).

Frekvens av inkontinensepisoder: Alle fire studiene viste at gruppen behandlet med duloksetin hadde en median reduksjon i Incontinence Episode Frequency (IEF) på 50 % eller høyere, sammenlignet med 33 % i placebogruppen. Forskjellene ble observert ved hvert besøk etter medisinerig i 4 uker (duloksetin 54 %, placebo 22 %), 8 uker (52 % og 29 %) og 12 uker (52 % og 33 %).

I en annen studie som var begrenset til pasienter med alvorlig stressinkontinens, oppnådde alle som fikk effekt dette innen 2 uker.

Effekten av YENTREVE er ikke undersøkt i placebokontrollerte studier utover 3 måneder. Kliniske fordeler for kvinner med mild SUI, definert i randomiserte studier som IEF < 14 pr uke, er ikke vist i placebokontrollerte studier. Hos disse kvinnene kan YENTREVE være uten nytte sammenlignet med en mer konservativ livsstilsintervensjon.

Livskvalitet: Resultater fra Incontinens Quality of Life (I-QOL) studier viste signifikant forbedring hos pasientene som fikk duloksetin sammenlignet med de som fikk placebo ("score improvement" 9,2 versus 5,9, $p < 0,001$). Ved en totalvurdering (PGI) rapporterte signifikant flere kvinner som fikk duloksetin en bedring i symptomer på stressinkontinens sammenlignet med kvinner som fikk placebo (64,6 % versus 50,1 %, $p < 0,001$).

YENTREVE og tidligere operativt inngrep mot inkontinens: Det foreligger begrensede data som antyder at effekten av YENTREVE ikke er redusert hos kvinner med stressinkontinens og som tidligere er operert for inkontinens.

YENTREVE og bekkenbunnstrening: YENTREVE viste en større reduksjon i IEF sammenlignet med både placebo og bekkenbunnstrening hver for seg i en blindet, randomisert og kontrollert studie over 12 uker. Kombinasjonsbehandling (duloksetin + bekkenbunnstrening) viste større bedring både med hensyn til bruk av bleier og sykdomspesifikke livskvalitetsmålinger enn YENTREVE alene eller bekkenbunnstrening alene.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med YENTREVE i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for stressinkontinens. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Duloksetin administreres som en enkelt enantiomer. Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad av oksiderende enzymer (CYP1A2 og det polyforme CYP2D6), etterfulgt av konjugasjon. Duloksetins farmakokinetikk viser stor variasjon mellom pasienter (generelt 50–60 %), delvis på grunn av kjønn, alder, røyker/ikke-røyker og CYP2D6-metaboliseringssevne.

Absorpsjon: Duloksetin absorberes godt etter oral tilførsel med C_{\max} 6 timer etter dosering. Absolutt oral biotilgjengelighet varierer fra 32 % til 80 % (gjennomsnitt 50 %). Matinntak forlenger tiden til C_{\max} fra 6 til 10 timer og reduserer omfanget av absorpsjonen marginalt (omtrent 11 %). Disse endringene har ingen klinisk signifikans.

Distribusjon: Duloksetin er bundet omtrent 96 % til humane plasmaproteiner. Duloksetin bindes til både albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon: Duloksetin metaboliseres i utstrakt grad, og metabolittene utskilles hovedsakelig i urin. Både CYP2D6 og CYP1A2 katalyserer dannelsen av to hovedmetabolitter: glukuronidkonjugat av 4-hydroksy-duloksetin og sulfatkonjugat av 5-hydroksy, 6-metoksy-duloksetin. På bakgrunn av *in vitro*-forsøk betraktes duloksetins sirkulerende metabolitter som farmakologisk inaktive. Duloksetins farmakokinetikk er ikke spesielt undersøkt hos pasienter som har en redusert CYP2D6 metabolisme. Begrensede data tyder på at plasmanivået av duloksetin er høyere hos disse pasientene.

Eliminasjon: Halveringstiden for duloksetin etter en oral dosering varierer fra 8-17 timer (gjennomsnitt 12 timer). Etter intravenøs dosering varierer duloksetins plasmaclearance fra 22-46 liter/time (gjennomsnitt 36 liter/time). Etter oral dosering varierer tilsynelatende plasmaclearance for duloksetin fra 36-261 liter/time (gjennomsnitt 101 liter/time).

Spesielle pasientgrupper

Kjønn: Det er funnet farmakokinetiske forskjeller mellom menn og kvinner (tilsynelatende plasmaclearance er omtrent 50% lavere hos kvinner). Basert på overlappende verdier for clearance, rettferdiggjør ikke kjønnsbaserte farmakokinetiske forskjeller å anbefale en lavere dosering til kvinnelige pasienter.

Alder: Det er funnet farmakokinetiske forskjeller mellom yngre og eldre kvinner (≥ 65 år) (AUC økes med ca 25 % og halveringstiden forlenges ca 25 % hos eldre). Størrelsesordenen på disse forandringene er ikke tilstrekkelig til å anbefale dosejusteringer. En generell anbefaling er å vise forsiktighet ved behandling av eldre (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon: Pasienter med terminal nyresykdom i dialysebehandling hadde en doblett duloksetin- C_{\max} og doblett AUC-verdier sammenlignet med friske. Farmakokinetiske data for duloksetin er begrenset hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Moderat leversykdom (Child-Pugh klasse B) påvirket duloksetins farmakokinetikk. Sammenlignet med friske var den tilsynelatende plasma-clearance for duloksetin 79 % lavere, den tilsynelatende terminale halveringstid 2,3 ganger lengre, og AUC var 3,7 ganger høyere hos pasienter med moderat leversykdom. Det er ikke foretatt studier av farmakokinetikken til duloksetin og dets metabolitter hos pasienter med lett eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Ammende mødre: Fordelingen av duloksetin ble studert hos 6 diegivende kvinner som var minst 12 uker post-partum. Duloksetin kan spores i brystmelk, og steady-state konsentrasjoner i brystmelk er omtrent en fjerdedel av plasmakonsentrasjonen. Duloksetinmengden i brystmelk er omtrent 7 µg/dag ved en dosering på 40 mg to ganger daglig. Laktasjon påvirker ikke farmakokinetikken til duloksetin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Duloksetin var ikke genotoksisk i en rekke standardtester og var ikke karsinogent hos rotter. Det er observert flerkjernede celler i lever ved fravær av andre histopatologiske endringer i karsinogenitetsstudier hos rotte. Den underliggende mekanisme og klinisk relevans er ukjent.

Hunnmus som fikk duloksetin i 2 år viste økt insidens av hepatocellulære adenomer og karcinomer kun ved den høyeste dosering (144 mg/kg/dag), men disse ble betraktet å være sekundære til den mikrosomale enzyminduksjon i leveren. Relevansen av disse funn fra mus i forhold til mennesker er ukjent. Hunnrotter som fikk duloksetin før og under parring og i tidlig graviditet hadde nedsatt maternalt matinntak og kroppsvekt, avbrutt brunstsyklus, nedsatt indeks for levendefødsler og overlevelse hos avkom, samt forsinket vekst hos avkommet estimert til å være på sitt høyeste ved eksponeringsnivåer (AUC) tilsvarende maksimalt kliniske nivå. En embryotoksisitetsstudie hos kanin viste økt forekomst av kardiovaskulære- og skjelettmisdannelser ved lavere eksponeringsnivåer (AUC) enn tilsvarende maksimalt klinisk nivå. En annen studie der det ble testet på en høyere dose med et annet salt av duloksetin viste ingen misdannelser. Hos rotte framkalte duloksetin adferdsmessige bivirkninger hos avkommet i pre/postnatale toksisitetsstudier med doser under den maksimale kliniske eksponering (AUC).

Studier av unge rotter viser forbigående effekt på nevroatferd, signifikant reduksjon i kroppsvekt og fødeinntak, induksjon av leverenzymmer og forekomst av hepatocellulære vakuoler ved 45 mg/kg/dag. Generell toksisitetsprofil for duloksetin hos unge rotter var tilsvarende den for voksne rotter. NOEL (no-adverse effect level) ble satt ved 20 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Hypromellose
Hypromelloseacetatsuccinat
Sukrose
Sukkerkuler
Talkum
Titandioksid (E 171)
Trietylsitrat

Kapselskall

YENTREVE 20 mg
Gelatin
Natriumlaurylsulfat
Titandioksid (E 171)
Indigotin (E 132)

Edible black ink.

Edible ink:

Sort jernoksid, syntetisk (E 172)

Propylenglykol

Skjellakk

YENTREVE 40 mg

Gelatin

Natriumlaurylsulfat

Titandioksid (E 171)

Indigotin (E 132)

Rødt jernoksid (E 172)

Gult jernoksid (E 172)

Edible black ink.

Edible ink:

Sort jernoksid, syntetisk (E 172)

Propylenglykol

Skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) og polyklortrifluoretylen (PCTFE) blister, forseglet med aluminiumfolie.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg er tilgjengelig i pakninger med 28, 56 og 98 harde enterokapsler.

YENTREV 40 mg

YENTREVE 40 mg er tilgjengelig i pakninger med 28, 56, 98 og 140 harde enterokapsler og i multipakninger med 196 (2 pakninger med 98) harde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/280/001
EU/1/04/280/002
EU/1/04/280/003
EU/1/04/280/004
EU/1/04/280/005
EU/1/04/280/006
EU/1/04/280/007
EU/1/04/280/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. august 2004

Dato for siste fornyelse: 24. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG 40 MG ENTEROKAPSEL, HARD

1. LEGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 40 mg enterokapsler, harde
duloksetin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 40 mg duloksetin (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pakninger med:
28 enterokapsler, harde
56 enterokapsler, harde
98 enterokapsler, harde
140 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

YENTREVE 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING – INNERKARTONG 40 MG ENTEROKAPSLER, HARDE (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 40 mg enterokapsler, harde
duloksetin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 40 mg duloksetin (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 enterokapsler, harde
Delpakning av en multipakning, kan ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/280/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

YENTREVE 40 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING – YTTERKARTONG 40 MG ENTEROKAPSLER, HARDE (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 40 mg enterokapsler, harde.
duloksetin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 40 mg duloksetin (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 196(2 pakninger med 98 harde enterokapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30°C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/280/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

YENTREVE 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) (40 mg enterokapsel, hard)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 40 mg enterokapsler, harde
duloksetin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR 20 MG ENTEROKAPSEL, HARD

1. LEGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 20 mg enterokapsler, harde
duloksetin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 20 mg duloksetin (som hydroklorid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder sukrose.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 enterokapsler, harde
28 enterokapsler, harde
98 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/280/001 (56 enterokapsler, harde)

EU/1/04/280/007 (28 enterokapsler, harde)

EU/1/04/280/008 (98 enterokapsler, harde)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

YENTREVE 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) (20 mg enterokapsel, hard)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

YENTREVE 20 mg enterokapsler, harde
duloksetin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Lilly

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

YENTREVE 40 mg harde enterokapsler
YENTREVE 20 mg harde enterokapsler
duloksetin (som hydroklorid)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva YENTREVE er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker YENTREVE
3. Hvordan du bruker YENTREVE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer YENTREVE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva YENTREVE er, og hva det brukes mot

YENTREVE inneholder virkestoffet duloksetin. YENTREVE øker nivået av serotonin og noradrenalin i sentralnervesystemet.

YENTREVE er et legemiddel som skal tas via munnen for å behandle stressinkontinens (SUI) hos kvinner.

Stressinkontinens er en medisinsk tilstand hvor pasienten opplever ufrivillig vannlating under fysisk anstrengelse eller aktiviteter som latter, hoste, nysing, løfting eller mosjon.

YENTREVE virker antagelig ved å øke styrken i lukkemuskelen i blæren som holder urinen tilbake når du ler, nysar eller utøver fysisk aktivitet.

Effekten av YENTREVE kan forsterkes med trening for bekkenbunn.

2. Hva må du vite før du bruker YENTREVE

Bruk ikke YENTREVE dersom du

- er allergisk overfor duloksetin eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har leversykdom
- har alvorlig nyresykdom
- tar, eller innenfor de siste 14 dager har vært behandlet med et annet legemiddel kjent som monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer) (se "Andre legemidler og YENTREVE")
- tar fluvoksamin som vanligvis brukes for å behandle depresjon, ciprofloksacin eller enoxacine, som blir brukt for å behandle noen typer infeksjoner

Snakk med legen din dersom du har høyt blodtrykk eller hjertesykdom. Legen din vil avgjøre om du skal ta YENTREVE.

Advarsler og forsiktighetsregler

Nedenfor ser du en del årsaker til at YENTREVE muligens ikke passer for deg. Ta kontakt med legen din før du tar Yentreve dersom du:

- tar medisiner mot depresjon (se "Andre legemidler sammen med YENTREVE")
- tar Johannesurt, et naturlegemiddel (*Hypericum perforatum*)
- har nyresykdom
- har hatt kramper tidligere
- har hatt mani
- lider av bipolar sykdom
- har problemer med øynene, for eksempel visse typer grønn stær (glaukom – økt trykk inne i øyet)
- tidligere har hatt blødningstendenser (tendens til å få blåmerker); spesielt dersom du er gravid (se "Graviditet og amming")
- er i faresonen for lave natriumnivåer (for eksempel hvis du bruker diuretika (vanndrivende), spesielt hvis du er eldre)
- samtidig blir behandlet med legemidler som kan føre til leverskade
- bruker andre legemidler som inneholder duloksetin (se "Andre legemidler og YENTREVE")

YENTREVE kan forårsake en følelse av rastløshet eller føle manglende evne til å sitte eller stå stille. Informer legen din dersom dette skjer med deg.

Du bør også kontakte legen din:

Dersom du opplever tegn og symptomer på rastløshet, hallusinasjoner, tap av koordinasjon, rask hjerterytme, økt kroppstemperatur, raske endringer i blodtrykket, overaktive reflekser, diaré, koma, kvalme, oppkast, da du kan lide av et serotonergt syndrom.

I sin mest alvorlige form kan serotonergt syndrom ligne malignt nevroleptikasyndrom (MNS). Tegn og symptomer på MNS kan inkludere en kombinasjon av feber, raske hjerteslag, svetting, alvorlig muskelstivhet, forvirring, økte muskelenzymer (påvist ved blodprøve).

Legemidler som YENTREVE (såkalte SSRIer/SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se avsnitt 4). I noen tilfeller har disse symptomene fortsatt etter at behandlingen er avsluttet.

Selvordstanker og forverring av depresjon eller angst. Selv om YENTREVE ikke er indisert for behandling av depresjon brukes virkestoffet (duloksetin) også som et antidepressivt legemiddel. Hvis man er deprimert og/eller har angst kan man enkelte ganger ha tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Disse tankene kan være økt i begynnelsen av behandling med legemidler mot depresjon, fordi det tar tid før denne typen legemidler begynner å virke, vanligvis omtrent 2 uker, men noen ganger lenger.

Det er mer sannsynlig at du kan tenke slik dersom du:

- tidligere har hatt tanker om selvmord eller å skade deg selv.
- er en ung voksen. Informasjon fra kliniske utprøvinger har vist en økt risiko for selvmordsoppførsel hos unge voksne under 25 år med psykiske lidelser som ble behandlet med et legemiddel mot depresjon.

Kontakt legen din eller reis til sykehuset umiddelbart dersom du på noe tidspunkt har tanker om å skade deg selv eller å begå selvmord.

Det kan være nyttig å fortelle en slektning eller nær venn at du er deprimert eller har angst og be dem lese dette vedlegget. Du kan be dem om å fortelle deg om de synes din depresjon eller angst er blitt verre, eller om de er bekymret over forandringer i din oppførsel.

Barn og ungdom under 18 år

YENTREVE bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år. Du bør også vite at pasienter under 18 år har en økt risiko for bivirkninger som selvmordsforsøk, selvmordstanker og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne) når de tar denne type medisiner. Det er ennå ikke tilgjengelig

langtids sikkerhetsdata for YENTREVE vedrørende vekst, modning samt kognitiv- og adferdsmessig utvikling hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og YENTREVE

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Virkestoffet i YENTREVE, duloksetin, brukes i andre legemidler for andre sykdommer:

- diabetisk nevropatisk smerte, depresjon, angst og urininkontinens

Det bør unngås å bruke mer enn ett slikt legemiddel om gangen. Rådfør deg med legen din om du allerede tar andre legemidler som inneholder duloksetin.

Legen din bør avgjøre om du kan ta YENTREVE sammen med andre legemidler. **Du skal ikke starte eller avbryte en behandling, inkludert reseptfrie legemidler og naturlegemidler, før du har snakket med legen.**

Du bør også fortelle legen din dersom du bruker noe av det følgende:

Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere): Du bør ikke ta YENTREVE hvis du tar, eller nylig (innenfor de siste 14 dagene) har tatt et annet legemiddel mot depresjon kalt en monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer). Eksempler på MAO-hemmere er moklobemid (et antidepressivt legemiddel) og linezolid (et antibiotikum). Dersom du tar en MAO-hemmer sammen med en rekke forskjellige reseptpliktige legemidler, inkludert YENTREVE, kan dette medføre alvorlige eller også livstruende bivirkninger. Du skal vente minst 14 dager etter at du har stoppet med en MAO-hemmer før du starter med YENTREVE. Du skal likedan vente minst 5 dager etter at du stoppet med YENTREVE før du begynner å ta en MAO-hemmer.

Legemidler som forårsaker søvnighet: Dette inkluderer legemidler foreskrevet av legen, inkludert benzodiazepiner, sterke smertestillende, antipsykotika, fenobarbital og sedative antihistaminer.

Legemidler som øker nivået av serotonin: triptaner, tramadol, tryptofan, SSRI-legemidler (som paroksetin og fluoksetin), SNRI-legemidler (som venlafaksin), trisykliske antidepressiva (som klomipramin, amitryptilin)petidin, Johannesurt og MAO-hemmere (som moklobemid og linezolid). Disse typer legemidler vil øke risikoen for bivirkninger. Kontakt legen din dersom du opplever uventede symptomer hvis du tar noen av disse legemidlene sammen med YENTREVE.

Orale antikoagulantia eller plateaggregasjonshemmere: Tabletter som virker blodfortynnende eller ved å forhindre blodet fra å koagulere. Disse legemidlene kan øke risikoen for blødning.

Inntak av YENTREVE sammen med mat, drikke og alkohol

YENTREVE kan tas med eller uten mat. Du skal være forsiktig når du drikker alkohol samtidig som du tar YENTREVE.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid før du bruker dette legemidlet

- Fortell legen din dersom du blir gravid eller forsøker å bli gravid mens du tar YENTREVE. Du bør kun bruke YENTREVE etter å ha diskutert mulige fordeler og potensiell risiko for det ufødte barnet med legen din.
- Forsikre deg om at jordmoren og/eller legen din vet at du bruker YENTREVE. Lignende legemidler (SSRIer) kan, når de er tatt under graviditet, øke sjansen for en alvorlig tilstand hos babyer som kalles persistent pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN), som gjør at babyen puster raskere og ser blålig ut. Disse symptomene kommer som regel i løpet av de første 24 timene etter at babyen er født. Ta øyeblikkelig kontakt med jordmoren og/eller legen din hvis dette skjer med din baby.

- Dersom du tar YENTREVE på slutten av svangerskapet, kan babyen din ha noen symptomer når den blir født. Disse starter vanligvis ved fødselen eller i løpet av noen få dager etter at babyen din er født. Disse symptomene inkluderer slappe muskler, skjelvninger, sitringer, spiser ikke ordentlig, vanskeligheter med å puste og kramper. Hvis babyen din har et av disse symptomene når den blir født, eller hvis du er bekymret for ditt barns helse, bør du ta kontakt med lege eller jordmor som vil kunne gi deg råd.
- Dersom du tar YENTREVE nær slutten av svangerskapet, er det en økt risiko for uvanlig kraftig vaginalblødning kort tid etter fødselen, spesielt hvis du har en historie med blødningsforstyrrelser. Legen din eller jordmor bør være klar over at du tar duloksetin slik at de kan gi deg råd.
- Tilgjengelige data fra bruk av YENTREVE i løpet av de tre første månedene av svangerskapet viser ikke økt risiko for misdannelser hos barnet generelt. Hvis YENTREVE tas i løpet av andre halvdel av svangerskapet, kan det være en økt risiko for at barnet blir født tidlig (6 ekstra premature barn for hver 100 kvinner som tar YENTREVE i andre halvdel av svangerskapet), hovedsaklig mellom 35. og 36. svangerskapsuke.
- Fortell legen din dersom du ammer. Det er ikke anbefalt å ta YENTREVE mens du ammer. Rådfør deg med lege eller apotek.

Kjøring og bruk av maskiner

YENTREVE kan gjøre at du føler deg trøtt eller svimmel. Kjør ikke bil og bruk ikke verktøy eller maskiner før du vet hvordan YENTREVE påvirker deg.

YENTREVE inneholder sukrose

YENTREVE inneholder **sukrose**. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse ovenfor noen sukkertyper, skal du ta kontakt med legen før du tar dette legemidlet.

YENTREVE inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker YENTREVE

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

YENTREVE er til oral bruk. Du bør svelge kapselen hel sammen med vann.

Anbefalt dose YENTREVE er én kapsel på 40 mg to ganger daglig (om morgenen og sent ettermiddag/kveld). Legen kan bestemme at du starter behandlingen med 1 kapsel på 20 mg 2 ganger daglig i to uker, for deretter å øke til 40 mg 2 ganger daglig.

Det kan være lettere å huske å ta YENTREVE dersom du tar legemidlet til samme tid hver dag.

Du må ikke avslutte behandlingen med YENTREVE eller endre dosen uten å snakke med legen din. Riktig behandling av sykdommen din er nødvendig for å hjelpe deg bli bedre. Dersom den ikke behandles kan det hende sykdommen ikke går over eller blir mer alvorlig og vanskeligere å behandle.

Dersom du tar for mye av YENTREVE

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart dersom du har tatt mer YENTREVE enn legen har bestemt. Symptomer på overdose inkluderer søvnighet, koma, serotonergt syndrom (en sjelden reaksjon som kan føre til en følelse av sterk lykke, tretthet, klossethet, rastløshet, følelse av å være beruset, feber, svette eller stive muskler), kramper, oppkast og hurtig puls.

Dersom du har glemt å ta YENTREVE

Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så snart du husker det. Dersom dette er tidspunktet for neste dose skal du droppe den glemte dosen og ta en enkeltdose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Du skal ikke ta mer YENTREVE pr dag enn det legen har bestemt.

Dersom du avbryter behandling med YENTREVE

Selv om du føler deg bedre må du IKKE stoppe behandlingen uten å snakke med legen. Dersom legen din mener at du ikke lenger trenger YENTREVE vil legen be deg om å redusere dosen over 2 uker. Enkelte pasienter som har brukt YENTREVE mer enn 1 uke og brått stoppet behandlingen, har hatt symptomer som:

- svimmelhet, prikkende følelse som av nåler eller elektrisk sjokklignende følelse (spesielt i hodet), søvnforstyrrelser (livaktige drømmer, mareritt, søvnproblemer), utmattethet, søvnighet, følelse av uro eller oppspilthet, engstelse, uvelhet (kvalme) eller oppkast, skjelving (risting), hodepine, muskel smerter, følelse av å være irritert, diaré, overdreven svetting eller svimmelhet.

Disse symptomene er normalt ikke alvorlige og forsvinner innen noen få dager, men dersom du erfarer plagsomme symptomer bør du kontakte legen for råd.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan YENTREVE forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene er normalt milde til moderate og forbigående etter kort tid.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

- kvalme, munntørrehet, forstoppelse
- tretthet

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- manglende matlyst
- søvnproblemer, følelse av opphisselse, mindre sexlyst, dårlig søvnkvalitet
- hodepine, svimmelhet, føle seg treg, føle seg søvnnig, skjelving, nummenhet, inkludert nummenhet eller prikking i huden
- uklart syn
- føle seg svimmel (vertigo)
- økt blodtrykk, hetetokter
- diaré, magesmerter, føle seg uvel (oppkast), halsbrann eller fordøyelsesvansker
- økt svette
- svakhet, skjelving

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- halsbetennelse som fører til hes stemme
- allergiske reaksjoner
- redusert skjoldbruskkjertelaktivitet
- dehydrering
- tanngnissing eller bite tennene sammen, følelse av desorientering, mangel på motivasjon, vanskelig å få eller uteblivende orgasme, uvanlige drømmer
- nervøsitet, konsentrasjonsforstyrrelser, endret smakssans, nedsatt søvnkvalitet
- store pupiller (det svarte midt i øyet), synsproblemer, tørre øyne
- øresus (høre lyd når det ikke er noen ekstern lyd), smerter i øret
- følelse av hjertebank i brystkassen, rask eller uregelmessig hjerterytme
- besvimelse
- økt gjesping

- blodig oppkast eller svart, tjæreaktig avføring (faeces), magekatarr, betennelse i munnen, raping, vanskeligheter med å svelge, tarmgass, dårlig ånde
- leverbetennelse som kan medføre magesmerter, tretthet eller gulfarging av huden
- (kløende) utslett, nattsvette, elveblest, kaldsvetting, økt tendens til blåmerker
- muskelsmerter, stramme muskler, muskelkramper, sammentrekning av kjevemuskel
- vanskelig å starte å urinere, smerter under vannlatingen, trang til å urinere om natten, hyppig vannlating, uvanlig urinlukt
- unormale menstruasjonsblødninger, menopausale symptomer
- smerter i brystet, kuldefølelse, tørste, varmfølelse
- vekttap, vektøkning
- Yentreve kan føre til bivirkninger som du ikke er klar over, som f.eks. økning i leverenzymmer eller økning i kaliumnivået i blodet, kreatin fosfokinasenivået i blodet, blodsukknivået eller kolesterolnivået i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet med hoven tunge eller lepper
- lave natriumnivå i blodet (vanligst hos eldre mennesker; symptomene kan være å føle seg svimmel, slapp, forvirret, trøtt eller veldig søvnnig eller kaste opp eller være kvalm, mer alvorlige symptomer er at man besvimer, faller eller får anfall), tilstand med utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)
- selvmordsoppførsel, selvmordstanker, mani (hyperaktivitet, tankestorm og nedsatt søvnbehov), hallusinasjoner, føle aggresjon og sinne
- "serotonergt syndrom" (en sjelden reaksjon som kan medføre en følelse av stor lykke, tretthet, klossethet, rastløshet, følelse av å være beruset, feber, svette eller stive muskler), kramper, plutselige ufrivillige muskelbevegelser, følelse av rastløshet eller føle manglende evne til å sitte eller stå stille, vanskelig å kontrollere bevegelse f.eks. mangelfull koordinasjon eller ufrivillige muskeltrekninger, urolige ben ("restless legs"-syndrom)
- økt trykk i øyet (glaukom)
- besvimelse, svimmelhet eller føle seg svimmel når man reiser seg opp for fort, kuldefølelse i fingre og/eller tær
- tetthet i halsen eller neseblødninger
- hoste, hvesing og kortpustethet som kan være ledsaget av feber
- lyst rødt blod i avføringen, betennelse i tykktarmen (med diaré)
- gulning av huden eller det hvite i øyet (gulsott)
- Stevens-Johnsons syndrom (alvorlig sykdom med blemmer i huden, munnen, øynene og genitaliene), alvorlig allergisk reaksjon som gir hevelse i hud eller hals (angioødem), lysømfintlighet
- muskelrykninger
- vanskelighet med eller manglende evne til å urinere, trang til å late vannet oftere enn vanlig, redusert vannlating
- unormale menstruasjonsperioder, inkludert rikelige, smertefulle eller langvarige blødninger, uvanlig lette eller uteblitte blødninger, unormal produksjon av melk i brystene
- fall (vanligst hos eldre mennesker), unormal gange
- uvanlig kraftig vaginalblødning kort tid etter fødselen (postpartumblydning)

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 000 personer)

- Betennelse i blodårene i huden (kutan vaskulitt)

Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- tegn og symptomer på en tilstand som kalles "stresskardiomyopati" som kan inkludere brystmerter, kortpustethet, svimmelhet, besvimelse, uregelmessig hjerterytme.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer YENTREVE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av YENTREVE

Virkestoff er duloksetin.

Hver kapsel inneholder 20 eller 40 mg duloksetin (som hydroklorid).

Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: hypromellose, hypromelloseacetatsuccinat, sukrose, sukkerkuler, talkum, titandioksid (E 171), trietylsitrat

(For mer informasjon om sukrose, se slutten av avsnitt 2)

Kapselskall: gelatin, natriumlaurylsulfat, titandioksid (E171), indigotin (E132), rødt jernoksid, gult jernoksid, Edible Black Ink.

Edible Ink: Sort jernoksid, syntetisk (E 172), propylenglykol, skjellakk.

Hvordan YENTREVE ser ut og innholdet i pakningen:

YENTREVE er en hard enterokapsel.

Hver kapsel Yentreve inneholder små kuler med duloksetin hydroklorid dekket av et lag som beskytter dem mot magesyre.

YENTREVE er tilgjengelig i to styrker, 20 mg og 40 mg.

Kapselene på 40 mg er orange og blå og merket med "40 mg" og koden "9545"

Kapselene på 20 mg er blå og merket med "20 mg" og koden "9544"

YENTREVE 40 mg er tilgjengelig i pakninger på 28, 56, 98, 140 og 196 (2 x 98) kapsler

YENTREVE 20 mg er tilgjengelig i pakninger på 28, 56 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Tilvirker: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for duloksetin har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

Med bakgrunn i tilgjengelige data om **malignt nevroleptikasyndrom (MNS)** og **stresskardiomyopati** (takotsubo kardiomyopati) fra litteraturen, spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, en positiv de-challenge og/eller re-challenge, og med bakgrunn i en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom duloksetin og MNS og stresskardiomyopati (takotsubo kardiomyopati), i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder duloksetin bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for duloksetin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder duloksetin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).