

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YENTREVE 20 mg kapsułki dojelitowe twarde
YENTREVE 40 mg kapsułki dojelitowe twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

YENTREVE 20 mg

Jedna kapsułka zawiera 20 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka może zawierać do 37 mg sacharozy.

YENTREVE 40 mg

Jedna kapsułka zawiera 40 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka może zawierać do 74 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa twarda

YENTREVE 20 mg

Nieprzezroczysty, niebieski, cylindryczny korpus z nadrukiem „20 mg” i nieprzezroczyste, niebieskie, cylindryczne wieczko z nadrukiem „9544”.

YENTREVE 40 mg

Nieprzezroczysty, pomarańczowy, cylindryczny korpus z nadrukiem „40 mg” i nieprzezroczyste, niebieskie, cylindryczne wieczko z nadrukiem „9545”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

YENTREVE przeznaczony jest do leczenia kobiet z umiarkowanym lub ciężkim wysiłkowym nietrzymaniem moczu (WNM).

Produkt leczniczy YENTREVE jest wskazany do stosowania u dorosłych.
Dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego YENTREVE wynosi 40 mg dwa razy na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków. Po 2-4 tygodniach leczenia pacjentki powinny być poddane powtórnemu badaniu w celu ustalenia skuteczności i tolerancji produktu leczniczego. U niektórych pacjentek korzystne może się okazać rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, a dopiero potem zwiększenie dawki do dawki zalecanej 40 mg dwa razy na dobę. Po zwiększeniu dawki ryzyko wystąpienia nudności i zawrotów głowy może się zmniejszyć, choć nie całkowicie.

Jakkolwiek dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego YENTREVE w dawce 20 mg dwa razy na dobę są ograniczone.

W kontrolowanych placebo badaniach skuteczność produktu leczniczego YENTREVE nie była badana w okresie dłuższym niż 3 miesiące. Regularnie należy ponawiać kontrolę korzyści leczenia.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego YENTREVE oraz programu ćwiczeń mięśni dna miednicy (ang. Pelvic Floor Muscle Training - PFMT) może być bardziej skuteczne niż jakakolwiek z tych terapii stosowana osobno. Zalecane jest rozważenie jednoczesnego stosowania ćwiczeń mięśni dna miednicy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno stosować produktu YENTREVE u kobiet z chorobami wątroby powodującymi niewydolność wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min). Nie należy stosować produktu YENTREVE u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min; patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność duloksetyny w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu nie były badane. Nie ma dostępnych danych.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u osób w podeszłym wieku.

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku zakończenia leczenia produktem leczniczym YENTREVE należy stopniowo zmniejszać dawkę produktu leczniczego w ciągu przynajmniej 1 do 2 tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli w wyniku zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia wystąpią objawy nie do zniesienia dla pacjenta, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej stosowanej dawki. Następnie lekarz może zalecić dalsze, stopniowe zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

Sposób podawania

Produkt do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Choroba wątroby powodująca zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

YENTREVE nie należy stosować jednocześnie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować produktu leczniczego YENTREVE jednocześnie z inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina, cyprofloksacyna i enoksacyna, ponieważ jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym YENTREVE u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Epizody manii i napady padaczkowe

Produkt leczniczy YENTREVE należy stosować ostrożnie u pacjentek z epizodami manii w wywiadzie lub z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych.

Zespół serotoninowy i (lub) złośliwy zespół neuroleptyczny

Tak jak w przypadku innych leków serotoninergicznych, zespół serotoninowy lub złośliwy zespół neuroleptyczny, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory monoaminooksydazy (MAO), leków przeciwpsychotycznych lub innych antagonistów dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzebieżność serotoninergiczną (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawami zespołu serotoninowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Zespół serotoninowy w swojej najcięższej postaci może przypominać złośliwy zespół neuroleptyczny, którego objawami są: hipertermia, sztywność mięśni, zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi szybkimi zmianami parametrów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli jednoczesne leczenie duloksetyną i innymi lekami serotoninergicznymi i (lub) neuroleptycznymi, które mogą wpływać na neuroprzebieżność serotoninergiczną i (lub) dopaminergiczną, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki.

*Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)*

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego YENTREVE z produktami leczniczymi ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane.

Rozszerzenie źrenic (mydriaza)

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem duloksetyny. Należy zachować ostrożność zalecając duloksetynę pacjentkom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub zagrożonych ostrą jaskrą z wąskim kątem.

Ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca

U niektórych pacjentek stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane noradrenergicznym wpływem duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentek, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentek ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia metabolizmu (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu

lecniczego (patrz punkt 4.8). U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi nie należy rozpocząć leczenia duloksetyną (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. Pacjentki z ciężkim zaburzeniem czynności nerek - patrz punkt 4.3. Informacje dotyczące pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek podano w punkcie 4.2.

Krwotok

Istnieją zgłoszenia o występowaniu objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentek przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI), w tym duloksetynę. Duloksetyna może zwiększać ryzyko krwotoku poporodowego (patrz punkt 4.6). Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentek przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentek ze stwierdzoną skłonnością do krwawień.

Przerwanie leczenia:

Objawy odstawienne po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych objawy niepożądane po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u około 45% pacjentów leczonych produktem leczniczym YENTREVE i u 23% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu leczniczego, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy przedstawiono w punkcie 4.8. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o wystąpieniu objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (od 2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od wymagań pacjenta (patrz punkt 4.2).

Hiponatremia

Podczas stosowania produktu YENTREVE zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki ze zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne.

Depresja, myśli i zachowania samobójcze

Produkt leczniczy YENTREVE nie jest wskazany w leczeniu depresji, ale jego substancja czynna (duloksetyna) występuje także jako lek przeciwdepresyjny. Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, prób samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy uważnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania

poprawy. U pacjentów, u których stwierdzono zachowania samobójcze w wywiadach i u pacjentów, u których występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Pacjenci z tej grupy powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała istnienie zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

Zanotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili przypadków wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć lub objawów depresji. Jeżeli w trakcie stosowania produktu leczniczego YENTREVE, u pacjentki wystąpi pobudzenie lub objawy depresji, należy zapewnić poradę lekarza specjalisty, ponieważ depresja jest poważnym stanem chorobowym. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu stosowania leków przeciwdepresyjnych, zalecane jest stopniowe odstawienie produktu leczniczego YENTREVE (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu leczniczego YENTREVE nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) były częściej obserwowane u dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli, ze względu na potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie kontrolować czy u pacjenta nie występują objawy zachowań samobójczych. Ponadto, brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Produkty lecznicze zawierające duloksetynę

Duloksetyna jest stosowana pod różnymi nazwami handlowymi w różnych wskazaniach (w leczeniu bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej, leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych i wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych produktów.

Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (> 10-krotnie przekraczające górną granicę normy), zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Większość z tych zdarzeń wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby występowało głównie na poziomie hepatocytów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania duloksetyny u pacjentek stosujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenia wątroby.

Akatyzja, niepokój psychoruchowy

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Sacharoza

Twarde kapsułki dojelitowe YENTREVE zawierają sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy zasadniczo jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), lub w okresie przynajmniej 14 dni po odstawieniu IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia produktu leczniczego YENTREVE przed rozpoczęciem stosowania IMAO (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu YENTREVE i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid (patrz punkt 4.4). Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych produktem YENTREVE (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP1A2: Ponieważ duloksetyna jest metabolizowana przez CYP1A2, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego YENTREVE i silnych inhibitorów CYP1A2 może spowodować zwiększenie stężenia duloksetyny. Fluwoksamina (w dawce 100 mg raz na dobę), silny inhibitor CYP1A2, zmniejszała pozorny klirens osoczowy duloksetyny o około 77% i zwiększała pole pod krzywą AUC_{0-t} sześciokrotnie. Z tego powodu nie należy podawać produktu leczniczego YENTREVE jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN): Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania YENTREVE z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, np. z alkoholem i lekami uspokajającymi (benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpyszchotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

Substancje działające na receptory serotoninergiczne: W rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentek stosujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jednocześnie z lekami działającymi na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego YENTREVE i leków serotoninergicznych takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, np. klomipraminy i amitryptyliny, IMAO, takich jak moklobemid lub linezolid, produktów leczniczych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub tryptanów, tramadolu, petydyny i tryptofanu (patrz punkt 4.4).

Wpływ duloksetyny na inne produkty lecznicze:

Leki metabolizowane przez CYP1A2: Jednoczesne stosowanie duloksetyny (60 mg dwa razy na dobę) nie wpływało znacząco na farmakokinetykę teofiliny, substratu enzymu CYP1A2.

Leki metabolizowane przez CYP2D6: Duloksetyna jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6. Po podaniu duloksetyny w dawce 60 mg dwa razy na dobę i pojedynczej dawki dezypraminy, substratu CYP2D6, pole pod krzywą AUC dezypraminy zwiększyło się trzykrotnie. Jednoczesne podawanie duloksetyny (40 mg dwa razy na dobę) zwiększa całkowite pole pod krzywą AUC tolterodyny (podawanej w dawce 2 mg dwa razy na dobę) w stanie równowagi o 71%, lecz nie wpływa na farmakokinetykę jej aktywnego metabolitu 5-hydroksylowego. Nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania duloksetyny z lekami

metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina), w szczególności gdy mają wąski wskaźnik terapeutyczny (np. flekainid, propafenon i metoprolol).

Doustne środki antykoncepcyjne i inne leki steroidowe: Wyniki badań *in vitro* wskazują, że duloksetyna nie indukuje katalitycznego działania CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo*.

Przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne produkty lecznicze: Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto, zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio) w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjentów duloksetyny i warfaryny. Natomiast skojarzone stosowanie duloksetyny i warfaryny w ustalonych warunkach, u zdrowych ochotników, podczas klinicznego badania farmakologicznego nie powodowało klinicznie istotnej zmiany współczynnika INR w stosunku do wartości początkowej, oraz w farmakokinetyce R- lub S-warfaryny.

Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę:

Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H₂: Jednoczesne podawanie produktu leczniczego YENTREVE i leków zobojętniających sok żołądkowy zawierających glin i magnez lub produktu leczniczego YENTREVE i famotydyny nie wpływało w istotny sposób na szybkość i stopień wchłaniania duloksetyny po doustnym podaniu dawki 40 mg.

Substancje zwiększające aktywność CYP1A2: Analizy farmakokinetyczne wykazały, że u osób palących stężenie duloksetyny w osoczu jest prawie o 50% mniejsze niż u osób niepalących.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na zwierzętach stosowanie duloksetyny nie miało wpływu na płodność samców, natomiast u samic skutki były widoczne tylko w przypadku stosowania dawek, które powodowały toksyczność u matek.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku, gdy poziom narażenia układowego (pole pod krzywą AUC) duloksetyny był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3).

Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych (jedno przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej z udziałem 2500 kobiet przyjmujących duloksetynę w pierwszym trymestrze ciąży, a drugie w Unii Europejskiej z udziałem 1500 kobiet przyjmujących duloksetynę w pierwszym trymestrze ciąży) nie wskazują na zwiększenie ogólnego ryzyka wystąpienia poważnych wrodzonych wad rozwojowych u dzieci. Analiza poszczególnych wad rozwojowych, takich jak wady rozwojowe serca, nie dała jednoznacznych wyników.

W badaniu przeprowadzonym w Unii Europejskiej, stosowanie duloksetyny przez pacjentki w zaawansowanej ciąży (w dowolnym czasie od 20 tygodnia ciąży do porodu) było związane ze zwiększeniem ryzyka przedwczesnego porodu (mniej niż dwukrotne, co odpowiada około 6 dodatkowym przedwczesnym porodom na 100 kobiet leczonych duloksetyną w późnym okresie ciąży). Większość przedwczesnych porodów nastąpiła między 35. a 36. tygodniem ciąży. Takich zależności nie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

Dane z obserwacji w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wskazują na zwiększenie ryzyka (mniej niż dwukrotne) krwotoku poporodowego w przypadku stosowania duloksetyny w ciągu miesiąca poprzedzającego poród.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Chociaż brak badań oceniających związek PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI), nie można wykluczyć ryzyka jego wystąpienia podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę związany z tym mechanizm działania (zahamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotonergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienne. Objawy odstawienne duloksetyny mogą obejmować hipotonię, drżenie, drżączkę, trudności w karmieniu, zaburzenia oddechowe i drgawki. Większość przypadków obserwowano w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu.

YENTREVE można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobietom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia znajdą w ciąży bądź zamierzają zajść w ciążę.

Karmienie piersią

W badaniu obejmującym 6 pacjentek, które podczas laktacji nie karmiły dzieci piersią, stwierdzono, że duloksetyna bardzo słabo przenika do mleka kobiecego. Szacowana dawka dobowa w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała dla niemowląt wynosi około 0,14% dawki stosowanej u matki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy YENTREVE jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas stosowania produktu YENTREVE może wystąpić sedacja i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, w przypadku wystąpienia sedacji lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentek leczonych produktem leczniczym YENTREVE podczas badań klinicznych dotyczących wysiłkowego nietrzymania moczu i innych zaburzeń dolnego odcinka dróg moczowych były nudności, suchość w jamie ustnej, zmęczenie i zaparcie. Analiza danych z czterech 12-tygodniowych badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentek z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (958 pacjentek otrzymywało duloksetynę, 955 pacjentek otrzymywało placebo), wykazała, że zgłaszane zdarzenia niepożądane zwykle pojawiały się w pierwszym tygodniu leczenia. Jednak większość najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i przemijała w ciągu 30 dni (np. nudności).

b. Tabela zestawienia działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono objawy niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo.

Tabela 1: Objawy niepożądane

Ocena częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
		Zapalenie krtani			
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					
		Zespół nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna		
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>					
		Niedoczynność tarczycy			
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>					
	Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie	Hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów chorych na cukrzycę) Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) ⁶		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					
	Bezsensowność Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia snu	Bruksizm Dezorientacja Apatia Zaburzenia orgazmu Niezwyczajne sny	Samobójcze zachowania ^{5,6} Samobójcze myśli ^{5,7} Stan pobudzenia maniakalnego ⁶ Omamy Agresja i gniew ^{4,6}		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
	Ból głowy Zawroty głowy Letarg Senność Drżenie Parestezja	Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Pogorszenie jakości snu	Zespół serotoninowy ⁶ Drgawki ^{1,6} Drgawki kloniczne mięśni Akatyzyja ⁶ Niepokój psychoruchowy ⁶ Objawy pozapiramidowe ⁶ Dyskineza Zespół niespokojnych nóg		
<i>Zaburzenia oka</i>					
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenia widzenia Suchość oka	Jaskra		

Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	Zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika	Szumy w uszach ¹ Ból ucha			
<i>Zaburzenia serca</i>					
		Kołatanie serca Tachykardia	Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków ⁶		Kardiomiopatia stresowa (zespół takotsubo)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					
	Nadciśnienie tętnicze ^{3,7} Nagłe zaczerwienienie twarzy	Omdlenia ² Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ³	Przełom nadciśnieniowy ³ Niedociśnienie ortostatyczne ² Uczucie zimna w kończynach		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
		Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa Śródmiąższowa choroba płuc ¹⁰ Eozynofilowe zapalenie płuc ⁶		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
Nudności Suchość w jamie ustnej Zaparcie	Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność	Krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ Zapalenie żołądka i jelit Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania Wzdęcia Nieprzyjemny oddech	Obecność świeżej krwi w kale Mikroskopowe zapalenie jelita grubego ⁹		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					
		Zapalenie wątroby ³ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby ⁶ Żółtaczką ⁶		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					
	Zwiększona potliwość	Wysypka Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona ⁶ Obrzęk naczynioruchowy ⁶ Wrażliwość na światło	Zapalenie naczyń skóry	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
		Ból mięśniowo-szkieletowy Szttywność mięśni Kurcze mięśni Szczękocisk	Drganie mięśni		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					
		Uczucie parcia na pęcherz Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Oddawanie moczu w nocy Częstomocz Nieprawidłowy zapach moczu	Zatrzymanie moczu ⁶ Nadmierne wydzielanie moczu Zmniejszenie diurezy		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>					
		Krwotok w obrębie dróg rodnych Objawy menopauzy	Zaburzenia menstruacyjne Mlekokot Hiperprolaktynemia Krwotok poporodowy ⁶		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					

Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zmęczenie	Oslabienie Dreszcze	Ból w klatce piersiowej ⁷ Upadki ⁸ Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Zmęczenie Uczucie gorąca	Zaburzenia chodu		
<i>Badania diagnostyczne</i>					
		Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Zwiększenie stężenia potasu we krwi		

¹ Drgawki i szumy w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia.

² Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia.

³ patrz punkt 4.4.

⁴ Przypadki agresji i przejawów gniewu zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia lub po zakończeniu leczenia.

⁵ Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

⁶ Szacowana częstość występowania działań niepożądanych w obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu; nie obserwowane podczas badań klinicznych z kontrolą placebo.

⁷ Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.

⁸ Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

⁹ Szacunkowa częstość na podstawie danych z wszystkich badań klinicznych.

¹⁰ Częstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagle) często powoduje wystąpienie objawów odstawiennych. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja lub wrażenie porażenia prądem, szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia sennie), zmęczenie, senność, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie oraz bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędniaka.

Zazwyczaj, w przypadku stosowania leków z grupy SSRI oraz SNRI, objawy są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być one ciężkie i utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego kiedy kontynuacja leczenia nie jest już konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skorygowany odstęp QT u pacjentów leczonych duloksetyną nie różnił się od obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w pomiarach QT, PR, QRS i QTcB u pacjentów leczonych duloksetyną i pacjentów otrzymujących placebo.

W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra) duloksetyny stosowanej w leczeniu bólu związanego z neuropatią cukrzycową stwierdzono niewielki, lecz istotny statystycznie wzrost stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów stosujących duloksetynę. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA_{1c} był stały. W fazie rozszerzenia tych badań trwającej do 52 tygodni stwierdzono zwiększenie poziomu HbA_{1c} w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie leczonej duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie leczonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznacznie zmniejszenie tych parametrów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki przedawkowania samej duloksetyny lub duloksetyny przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, gdy dawka duloksetyny wynosiła 5400 mg. Wystąpiło kilka przypadków śmiertelnych, głównie po przedawkowaniu kilku produktów leczniczych, lecz także po przyjęciu samej duloksetyny w dawce około 1000 mg. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania (samej duloksetyny lub przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi) to: senność, śpiączka, zespół serotoninowy, drgawki, wymioty i tachykardia.

Nie jest znane swoiste antidotum na duloksetynę, lecz jeśli wystąpi zespół serotoninowy można rozważyć wdrożenie specyficznego leczenia (na przykład podanie cyproheptadyny i (lub) kontrola temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Płukanie żołądka może być wskazane, o ile będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu leczniczego lub u pacjentów z objawami. Podanie węgla aktywowanego może być pomocne w celu ograniczenia wchłaniania. Duloksetyna posiada dużą objętość dystrybucji, dlatego jest mało prawdopodobne, że wymuszona diureza, hemoperfuzja i transfuzja wymienna będą korzystne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AX21

Mechanizm działania

Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazując istotnego powinowactwa do receptorów histaminergicznych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach na zwierzętach wykazano, że zwiększenie stężenia 5-HT i NA w odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego prowadzi do zwiększenia napięcia cewki moczowej przez nasilenie stymulacji mięśnia poprzecznie prążkowanego cewki moczowej przez nerw sromowy, tylko podczas fazy gromadzenia moczu. Uważa się, że analogiczny mechanizm u kobiet powoduje silniejsze zamknięcie cewki moczowej podczas gromadzenia moczu w czasie wysiłku fizycznego, co mogłoby wyjaśniać skuteczność stosowania duloksetyny w leczeniu kobiet z WNM.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność duloksetyny w dawce 40 mg podawanej dwa razy na dobę w leczeniu WNM analizowano w czterech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z randomizacją 1 913 kobiet (w wieku 22-83 lat) z WNM. Do grupy przyjmującej duloksetynę zrandomizowano 958, a do grupy przyjmującej placebo 955 pacjentek. Pierwotnymi parametrami w ocenie skuteczności były częstość epizodów nietrzymania moczu (ang. Incontinence Episode Frequency - IEF) określona na podstawie zapisów w dzienniczkach oraz wynik kwestionariusza jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu (ang. Incontinence Quality of Life I-QOL).

Częstość epizodów nietrzymania moczu: We wszystkich czterech badaniach w grupie otrzymującej duloksetynę średnie zmniejszenie częstości epizodów nietrzymania moczu (IEF) wynosiło 50% lub więcej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, gdzie średnie zmiany wynosiły 33%. Różnice były obserwowane podczas wszystkich wizyt kontrolnych: po 4 tygodniach (duloksetyna 54% i placebo 22%), po 8 tygodniach (52% i 29%) i 12 tygodniach (52% i 33%).

W dodatkowym badaniu obejmującym tylko pacjentki z ciężkim wysiłkowym nietrzymaniem moczu, odpowiedź na leczenie osiągnęto w ciągu 2 tygodni.

W badaniach kontrolowanych placebo skuteczność produktu leczniczego YENTREVE nie była badana w okresie dłuższym niż 3 miesiące. U kobiet z łagodnym WNM (określanych w czasie randomizowanych badań jako kobiety, u których występuje mniej niż 14 epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia) nie wykazano klinicznych korzyści stosowania produktu leczniczego YENTREVE w porównaniu z placebo. U tych kobiet, stosowanie produktu leczniczego YENTREVE może nie przynieść korzyści w porównaniu z konwencjonalnym postępowaniem zachowawczym.

Jakość życia: Wyniki kwestionariusza jakości życia I-QOL uległy znacznej poprawie w grupie pacjentek otrzymujących duloksetynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio poprawa wyniku o 9,2 w grupie otrzymującej duloksetynę i 5,9 w grupie placebo, $p < 0,001$). Stosując skalę całkowitej poprawy (PGI), istotnie większa liczba kobiet przyjmujących duloksetynę w porównaniu z kobietami przyjmującymi placebo, stwierdziła poprawę objawów wysiłkowego nietrzymania moczu (odpowiednio 64,6% i 50,1%, $p < 0,001$).

YENTREVE a uprzednie leczenie operacyjne nietrzymania moczu: Istnieją ograniczone dane sugerujące, że u pacjentek, które wcześniej przeszły leczenie operacyjne nietrzymania moczu, korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu leczniczego YENTREVE nie są zmniejszone.

YENTREVE a ćwiczenia mięśni dna miednicy (ang. Pelvic Floor Muscle Training - PFMT): W 12-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem ślepej próby, produkt leczniczy YENTREVE powodował większe zmniejszenie częstości występowania epizodów nietrzymania moczu (IEF) niż placebo lub PFMT. Leczenie skojarzone (duloksetyna + PFMT) powodowało większą poprawę zarówno pod względem użycia wkładek jak i parametrów jakości życia zależnych od choroby niż stosowanie tylko produktu leczniczego YENTREVE lub tylko PFMT.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Yentreve we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Duloksetyna jest podawana w postaci pojedynczego enancjomeru. Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy utleniające (CYP1A2 i polimorficzny CYP2D6), a następnie sprzęgana. Farmakokinetyka duloksetyny wskazuje na znaczną zmienność osobniczą (ogólnie 50-60%), częściowo ze względu na płeć, wiek, palenie tytoniu i aktywność enzymu CYP2D6.

Wchłanianie: Duloksetyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a C_{max} osiągnięte jest w ciągu 6 godzin po przyjęciu dawki. Całkowita dostępność biologiczna duloksetyny po podaniu doustnym wynosi od 32% do 80% (średnia 50%; N=8 osób). Pokarm wydłuża czas osiągnięcia stężenia maksymalnego z 6 do 10 godzin oraz nieznacznie zmniejsza stopień wchłaniania (o około 11%).

Dystrybucja: U ludzi duloksetyna wiąże się z białkami osocza w około 96%. Duloksetyna wiąże się zarówno z albuminą, jak i z alfa-1-kwaśną glikoproteiną. Zaburzenie czynności nerek lub wątroby nie wpływa na wiązanie z białkami.

Biotransformacja: Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, zaś jej metabolity są wydalane głównie w moczu. Zarówno CYP2D6, jak i CYP1A2 katalizują powstawanie dwóch głównych metabolitów: koniugatu glukuronidu z 4-hydroksyduloksetyną i koniugatu siarczanu z 5-hydroksy-6-metoksyduloksetyną. Na podstawie badań *in vitro* uważa się, że metabolity duloksetyny obecne w krwioobiegach są farmakologicznie nieaktywne. Nie przeprowadzono szczegółowych badań farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów, u których występuje mała aktywność enzymu CYP2D6. Ograniczone dane wskazują, że u tych pacjentów stężenie duloksetyny we krwi jest większe.

Eliminacja: Okres półtrwania duloksetyny wynosi od 8 do 17 godzin (średnio 12 godzin). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 22 l/h do 46 l/h (średnia 36 l/h). Po podaniu doustnym pozorny klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 33 do 261 l/h (średnia 101 l/h).

Szczególne populacje

Płeć: Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u mężczyzn i kobiet (u kobiet pozorny klirens osoczowy jest około 50% mniejszy). Ze względu na nakładanie się zakresów klirensu u obu płci, zależne od płci różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego nie uzasadniają w wystarczający sposób zalecania mniejszych dawek pacjentkom.

Wiek: Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u kobiet młodych i starszych (≥ 65 lat) (całkowite pole pod krzywą AUC większe o około 25%, a okres półtrwania jest dłuższy o około 25% u starszych kobiet), choć wielkość tych zmian nie jest wystarczająca, żeby uzasadniać dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentek z krańcową niewydolnością nerek poddawanych dializie wartość C_{max} i AUC duloksetyny były dwukrotnie większe niż u osób zdrowych. Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Niewydolność wątroby: Choroba wątroby o umiarkowanym nasileniu (stopnia B w klasyfikacji Child-Pugh) miała wpływ na farmakokinetykę duloksetyny. W porównaniu z osobami zdrowymi, pozorny klirens osoczowy duloksetyny był o 79% mniejszy, pozorny okres półtrwania był 2,3 razy dłuższy, a wartość AUC była 3,7 razy większa u pacjentek z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie badano farmakokinetyki duloksetyny i jej metabolitów u pacjentów z łagodną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Matki karmiące piersią: Dystrybucję duloksetyny w organizmie badano u 6 kobiet karmiących piersią będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Duloksetynę wykryto w mleku matki a stężenie w stanie stacjonarnym stanowiło około jedną czwartą stężenia leku w osoczu krwi. Ilość duloksetyny w mleku matki wynosi około 7 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ w przypadku stosowania leku w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Laktacja nie wpływa na farmakokinetykę duloksetyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Duloksetyna nie wykazała genotoksyczności w standardowym zestawie testów oraz działania rakotwórczego u szczurów. W badaniach rakotwórczości u szczurów, obserwowano w wątrobie wielojądrowe komórki, którym nie towarzyszyły inne zmiany histopatologiczne. Nie jest znany mechanizm powstawania zmian ani ich znaczenie kliniczne. U samic myszy otrzymujących

duloksetynę przez 2 lata częstość występowania gruczolaków i raków wątroby była zwiększona jedynie w przypadku podawania dużej dawki (144 mg/kg/dobę), lecz uważano to za skutek indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Znaczenie danych uzyskanych z badań na myszach dla człowieka nie jest znane. U samic szczurów otrzymujących duloksetynę przed oraz podczas kojarzenia się i wczesnej ciąży wystąpiło zmniejszenie spożycia pokarmu i masy ciała, zaburzenia cyklu rujowego, zmniejszenie wskaźnika żywych urodzeń i przeżycia potomstwa, i opóźnienie wzrostu potomstwa, w przypadku układowego narażenia odpowiadającego maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC). Podczas badań embriotoksyczności u królików, obserwowano większą częstość występowania malformacji w obrębie układu sercowo-naczyniowego i układu kostnego w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC). W innym badaniu, w którym stosowano większą dawkę duloksetyny w postaci innej soli nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych. Podczas badań toksyczności w okresie przed- i poporodowym u szczura, duloksetyna wywoływała objawy niepożądane w zachowaniu potomstwa, w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna.

W badaniach przeprowadzonych na młodych szczurach obserwowano przemijające działania neurobehawioralne, jak również istotne zmniejszenie masy ciała oraz spożycia pokarmu, indukcję enzymów wątrobowych oraz wakuolizację wątrobowokomórkową po zastosowaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Ogólny profil toksyczności duloksetyny u młodych szczurów był zbliżony do tego jaki występuje u dorosłych szczurów. Dawkę niepowodującą działań niepożądanych określono jako 20 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Hypromeloza
Octano - bursztynian hypromelozy
Sacharoza
Granulki cukrowe
Talk
Tytanu dwutlenek(E171)
Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki

YENTREVE 20 mg
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)
Tusz czarny jadalny

Tusz:
Syntetyczny czarny tlenek żelaza (E172)
Glikol propylenowy
Szelak

YENTREVE 40 mg
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz czarny jadalny

Tusz:

Syntetyczny czarny tlenek żelaza (E172)

Glikol propylenowy

Szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichloroku winylu (PVC), polietylenu (PE) i polichlorotrifluoroetylenu (PCTFE), pokryte folią aluminiową.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg jest dostępny w opakowaniach po 28, 56 i 98 kapsułek dojelitowych twardych.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg jest dostępny w opakowaniach po 28, 56, 98 i 140 kapsułek dojelitowych twardych oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 196 (2 opakowania po 98) kapsułek dojelitowych twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 11 sierpnia 2004

Data przedłużenia pozwolenia: 24 czerwca 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Lilly SA
Avenida de la Industria N° 30
28108 Alcobendas
Madryt
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI TWARDE DOJELITOWE 40 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YENTREVE 40 mg kapsułki dojelitowe twarde.
duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 40 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę.
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek dojelitowych twardych
56 kapsułek dojelitowych twardych
98 kapsułek dojelitowych twardych
140 kapsułek dojelitowych twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/280/002 (28 kapsułek dojelitowych twardych)

EU/1/04/280/003 (56 kapsułek dojelitowych twardych)

EU/1/04/280/004 (98 kapsułek dojelitowych twardych)

EU/1/04/280/005 (140 kapsułek dojelitowych twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

YENTREVE 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO WEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO DLA 40 MG KAPSULEK DOJELITOWYCH TWARDYCH (BEZ „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YENTREVE 40 mg, kapsułki dojelitowe twarde
duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 40 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 kapsulek dojelitowych twardej
Część opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/280/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

YENTREVE 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO DLA 40 MG KAPSULEK DOJELITOWYCH TWARDYCH (Z „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YENTREVE 40 mg, kapsułki dojelitowe twarde
duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Kapsułka zawiera 40 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 196 (2 opakowania po 98 kapsulek dojelitowych twarde)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/280/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

YENTREVE 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objęmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH (40 mg, kapsułki dojelitowe twarde)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YENTREVE 40 mg, kapsułki dojelitowe twarde
duloksetyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI DOJELITOWE TWARDE 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YENTREVE 20 mg, kapsułki dojelitowe twarde.
duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 20 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek dojelitowych twardej
28 kapsułek dojelitowych twardej
98 kapsułek dojelitowych twardej

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/280/001 (56 kapsułek dojelitowych twardych)

EU/1/04/280/007 (28 kapsułek dojelitowych twardych)

EU/1/04/280/008 (98 kapsułek dojelitowych twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

YENTREVE 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH (20 mg, kapsułki dojelitowe twarde)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YENTREVE 20 mg, kapsułki dojelitowe twarde.
duloksetyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

YENTREVE 40 mg kapsułki dojelitowe twarde
YENTREVE 20 mg kapsułki dojelitowe twarde
duloksetyna (w postaci chlorowodoru)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek YENTREVE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku YENTREVE
3. Jak stosować YENTREVE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek YENTREVE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek YENTREVE i w jakim celu się go stosuje

YENTREVE zawiera substancję czynną duloksetynę. YENTREVE zwiększa stężenie serotoniny i noradrenaliny w układzie nerwowym.

YENTREVE jest doustnym lekiem stosowanym w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM) u kobiet.

Wysiłkowe nietrzymanie moczu jest problemem zdrowotnym charakteryzującym się mimowolnym popuszczaniem lub wyciekaniem moczu w czasie wykonywania wysiłku fizycznego lub takich czynności jak śmiech, kaszel, kichanie, podnoszenie przedmiotów i ćwiczenia fizyczne.

Uważa się, że działanie leku YENTREVE polega na wzmacnianiu siły mięśni zapobiegających wyciekowi moczu podczas śmiechu, kichania lub wysiłku fizycznego.

Skuteczność YENTREVE jest większa, jeżeli lek jest stosowany jednocześnie z programem ćwiczeń mięśni dna miednicy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku YENTREVE

Kiedy nie stosować leku YENTREVE

- jeśli pacjentka ma uczulenie na duloksetynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjentki występuje choroba wątroby.
- jeśli u pacjentki występuje ciężka choroba nerek.
- jeśli pacjentka przyjmuje lub przyjmowała w ciągu ostatnich 14 dni inny lek będący inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO) (patrz „Lek YENTREVE a inne leki” poniżej).
- jeśli pacjentka przyjmuje fluwoksaminę, która jest przeważnie stosowana w leczeniu depresji, cyprofloksacynę lub enoksacynę - leki, które są stosowane w leczeniu niektórych zakażeń.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi lub choroba serca. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien przyjmować lek YENTREVE.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Poniżej wymieniono kilka przyczyn, z powodu których nie można zastosować leku YENTREVE u pacjentki. Pacjentka przed przyjęciem leku YENTREVE powinna poinformować lekarza, jeżeli występuje którykolwiek z poniższych przypadków:

- przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych (patrz „Lek YENTREVE a inne leki”),
- przyjmowanie leków ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*),
- choroba nerek,
- występowanie w przeszłości napadów padaczkowych,
- występowanie w przeszłości epizodów manii
- choroba afektywna dwubiegunowa,
- choroby oczu, takie jak określony rodzaj jaskry (podwyższone ciśnienie w oku),
- zaburzenia krzepnięcia w przeszłości (skłonność do powstawania siniaków), w szczególności jeżeli pacjentka jest w ciąży (patrz „Ciąża i karmienie piersią”)
- ryzyko wystąpienia zmniejszonego stężenia sodu (na przykład podczas przyjmowania leków moczopędnych, zwłaszcza przez osoby w wieku podeszłym),
- przyjmowanie innych leków, które mogą powodować uszkodzenie wątroby,
- przyjmowanie innych leków zawierających duloksetynę (patrz „Lek YENTREVE a inne leki”).

YENTREVE może wywoływać uczucie niepokoju lub niemożność spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. W przypadku wystąpienia takich objawów należy poinformować o tym lekarza.

Należy również skontaktować się z lekarzem:

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak niepokój, omamy, utrata koordynacji, przyspieszone bicie serca, podwyższona temperatura ciała, szybkie zmiany ciśnienia krwi, wzmożone odruchy, biegunka, śpiączka, nudności, wymioty, ponieważ może to oznaczać zespół serotoninowy.

W najcięższej postaci zespół serotoninowy może przypominać złośliwy zespół neuroleptyczny. Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi złośliwego zespołu neuroleptycznego mogą być: połączenie gorączki, przyspieszonego bicia serca, pocenia się, silnej sztywności mięśni, splątania, zwiększenia aktywności enzymów mięśniowych (oznaczanych na podstawie badania krwi).

Leki takie, jak Yentreve (tak zwane SSRI lub SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4). W niektórych przypadkach objawy te utrzymywały się po przerwaniu leczenia.

Myśli samobójcze i pogłębiająca się depresja lub stany lękowe

YENTREVE nie jest wskazany w leczeniu depresji, jednak jego substancja czynna (duloksetyna) występuje w lekach przeciwdepresyjnych. Depresja i (lub) stany lękowe mogą przyczynić się do wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie. Mogą się one nasilić po rozpoczęciu przyjmowania leków przeciwdepresyjnych, ponieważ musi upłynąć trochę czasu, zazwyczaj dwa tygodnie lub dłużej, zanim leki zaczną działać.

Myśli te mogą nasilić się:

- u pacjentów, u których wcześniej występowały myśli samobójcze lub myśli o samookaleczeniu.
- u młodych dorosłych. Dane z badań klinicznych wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u dorosłych w wieku poniżej 25 lat z chorobami psychicznymi, którzy byli leczeni lekami przeciwdepresyjnymi.

W przypadku wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala.

Pomocne może okazać się powiadomienie krewnego lub bliskiego przyjaciela o stanie depresyjnym lub lękowym i poproszenie o przeczytanie tej ulotki dla pacjenta. Można również zapytać o ich opinię, czy stan depresyjny lub lękowy nie nasilił się, a zmiany w zachowaniu nie budzą niepokoju.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Lek YENTREVE nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, którzy przyjmują leki z tej grupy, występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takich jak próby samobójcze, myśli samobójcze i wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu). Ponadto, dotychczas brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania leku YENTREVE dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania w tej grupie wiekowej.

Lek YENTREVE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Główny składnik YENTREVE, duloksetyna jest stosowana w innych lekach w różnych wskazaniach:

- leczenie bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej, leczenie ciężkich epizodów depresji, lęku oraz wysiłkowe nietrzymanie moczu).

Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych produktów. Pacjentka powinna skonsultować z lekarzem, jeśli przyjmuje inne leki zawierające duloksetynę.

Lekarz zdecyduje, czy można przyjmować YENTREVE jednocześnie z innymi lekami. **Nie należy zaczynać lub przerywać stosowania innych leków, w tym leków sprzedawanych bez recepty i produktów ziołowych bez skontaktowania się z lekarzem.**

Należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z wymienionych poniżej leków:

Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO): Nie należy przyjmować leku YENTREVE jednocześnie z innym lekiem przeciwdepresyjnym, zwanym inhibitorem monoaminoooksydazy (IMAO) lub w krótkim odstępie czasu (w ciągu 14 dni) po zaprzestaniu stosowania IMAO. Przykłady IMAO to moklobemid (lek przeciwdepresyjny) oraz linezolid (antybiotyk). Jednoczesne przyjmowanie IMAO z wieloma lekami wydawanymi na receptę, w tym YENTREVE, może powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane. Po odstawieniu IMAO musi upłynąć przynajmniej 14 dni zanim rozpocznie się przyjmowanie leku YENTREVE. Zanim zaczniesz przyjmowanie IMAO musi upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia leku YENTREVE.

Leki powodujące senność: Lekami tymi mogą być leki wydawane na receptę benzodiazepiny, silne leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital i leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym.

Leki zwiększające stężenie serotoniny: Tryptany, tramadol, tryptofan, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (np. paroksetyna i fluoksetyna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (np. wenlafaksyna), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. klomipramina, amitryptylina), petydyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) i IMAO (np. moklobemid i linezolid). Leki te zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek niecodziennych objawów podczas stosowania tych leków jednocześnie z YENTREVE, należy skontaktować się z lekarzem.

Doustne leki przeciwzakrzepowe lub leki przeciwplytkowe: Leki, które rozrzedzają krew lub zapobiegają krzepnięciu krwi. Leki te mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia.

Stosowanie YENTREVE z jedzeniem, pićm i alkoholem

YENTREVE można przyjmować w czasie posiłków lub między posiłkami. Należy zachować szczególną ostrożność, spożywając alkohol podczas przyjmowania leku YENTREVE.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeżeli podczas stosowania leku YENTREVE zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę. Pacjentka może przyjmować lek YENTREVE dopiero po omówieniu z lekarzem spodziewanych korzyści z leczenia i możliwego zagrożenia dla nienarodzonego dziecka.
- Pacjentka powinna poinformować położną i (lub) lekarza o przyjmowaniu leku YENTREVE. Stosowanie w trakcie ciąży podobnych leków (selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny) może zwiększać ryzyko ciężkiego stanu u dzieci, nazywanego przetrwałym nadciśnieniem płucnym noworodków, powodującego szybszy oddech u dziecka i sinicę. Takie objawy występują zwykle w ciągu pierwszych 24 godzin po urodzeniu. Jeśli pacjentka stwierdzi ich wystąpienie u swojego dziecka, powinna natychmiast skontaktować się z położną i (lub) lekarzem.
- Jeśli pacjentka przyjmuje lek YENTREVE pod koniec trwania ciąży, takie objawy mogą wystąpić u jej dziecka w chwili urodzenia. Zwykle występują w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu. Objawy mogą obejmować wiotkość mięśni, drżenie, drżączkę, trudności w karmieniu, problemy z oddychaniem i napady drgawek. Jeśli pacjentka stwierdzi wystąpienie któregośkolwiek z tych objawów lub martwi ją stan zdrowia dziecka, powinna zwrócić się do lekarza lub położnej z prośbą o pomoc.
- Jeśli pacjentka przyjmuje lek YENTREVE pod koniec trwania ciąży, jest zwiększone ryzyko nadmiernego krwawienia z pochwy krótko po porodzie, szczególnie w przypadku występowania w przeszłości zaburzeń krzepnięcia. Należy poinformować lekarza lub położną o przyjmowaniu duloksetyny, aby mogli zalecić odpowiednie postępowanie.
- Dostępne dane dotyczące stosowania leku YENTREVE w ciągu pierwszych trzech miesięcy ciąży, ogólnie nie wykazują zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dziecka. Jeśli pacjentka przyjmuje lek YENTREVE w drugiej połowie ciąży, może wystąpić zwiększone ryzyko wczesnego porodu, głównie między 35. a 36. tygodniem ciąży (6 dodatkowych przedwcześnie urodzonych niemowląt na każde 100 kobiet przyjmujących lek YENTREVE w drugiej połowie ciąży).
- Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli karmi piersią. Nie jest zalecane stosowanie leku YENTREVE w okresie karmienia piersią. Kobiety karmiące piersią powinny zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

YENTREVE może powodować senność lub zawroty głowy. Pacjentka nie powinna prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, zanim nie pozna swojej reakcji na lek YENTREVE.

Lek YENTREVE zawiera sacharozę

YENTREVE zawiera **sacharozę**. Jeśli lekarz wcześniej stwierdził u pacjentki nietolerancję na niektóre cukry, przed rozpoczęciem stosowania leku należy skontaktować się z lekarzem.

Lek YENTREVE zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek YENTREVE

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek YENTREVE przyjmuje się doustnie. Kapsułkę należy połykać w całości popijając wodą.

Zalecana dawka leku YENTREVE to 40 mg przyjmowane dwa razy na dobę (rano i późnym popołudniem lub wieczorem). Lekarz prowadzący może zdecydować o rozpoczęciu leczenia od dawki 20 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, a dopiero potem zalecić zwiększenie dawki do 40 mg dwa razy na dobę.

Przyjmowanie leku YENTREVE codziennie o tej samej porze dnia pomoże pamiętać o jego zażyciu.

Nie należy przerywać stosowania leku YENTREVE lub zmieniać stosowanej dawki bez konsultacji z lekarzem. Istotne jest właściwe leczenie choroby, aby pacjent poczuł się lepiej. W przypadku braku leczenia stan pacjenta może się utrzymywać, a także może się nasilić i stać się trudny do leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku YENTREVE

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku YENTREVE należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Objawy przedawkowania to: senność, śpiączka, zespół serotoninowy (rzadko występująca reakcja, która może powodować uczucie nadmiernego zadowolenia, senność, zaburzenia koordynacji ruchowej, niepokój, wrażenie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni), drgawki, wymioty, szybka akcja serca.

Pominięcie zastosowania leku YENTREVE

W przypadku pominięcia dawki należy zażyć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak nadejdzie pora przyjęcia następnej dawki, należy pominąć opuszczoną dawkę i zażyć pojedynczą dawkę jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nie należy zażywać większej dawki dobowej leku YENTREVE niż zalecił lekarz.

Przerwanie stosowania leku YENTREVE

Nawet w przypadku odczucia poprawy NIE NALEŻY przerywać stosowania kapsułek bez porozumienia się z lekarzem. Jeśli lekarz zdecyduje, że pacjentka nie musi już stosować leku YENTREVE, zaleci zmniejszenie stosowanej dawki przez 2 tygodnie.

U niektórych pacjentek, które nagle przerywają stosowanie leku YENTREVE po okresie leczenia dłuższym niż 1 tydzień, mogą wystąpić objawy takie jak:

- zawroty głowy, uczucie mrowienia podobne do klucia szpilkami lub igłami lub wrażenie porażenia prądem (szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (realistyczne sny, koszmary senne, trudności w zasypianiu), zmęczenie, senność, niepokój lub pobudzenie, lęk, nudności lub wymioty, drżenie, bóle głowy, ból mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość lub zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika.

Objawy te zazwyczaj nie są poważne i ustępują w ciągu kilku dni. Jeśli jednak są uciążliwe, należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania te są zwykle łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj szybko ustępują.

Bardzo często zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności, suchość w jamie ustnej, zaparcie
- zmęczenie

Często zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- brak apetytu
- zaburzenia snu, pobudzenie, obniżony popęd płciowy, lęk, trudności z zasypianiem
- ból, zawroty głowy, uczucie spowolnienia, senność, drżenie, zdrętwienie, w tym zdrętwienie, uczucie klucia lub mrowienia skóry

- niewyraźne widzenie
- zawroty głowy lub zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika
- zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy
- biegunka, ból brzucha, wymioty, zgaga lub niestrawność
- nadmierne pocenie się
- osłabienie, dreszcze

Niezbyt często zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- zapalenie gardła powodujące chrypkę
- reakcje uczuleniowe
- zmniejszenie czynności tarczycy, które może powodować zmęczenie lub zwiększenie masy ciała
- odwodnienie
- zgrzytanie zębami, dezorientacja, brak motywacji, trudność lub niemożność osiągnięcia orgazmu, niezwykle sny
- nerwowość, zaburzenia koncentracji, zaburzenia smaku, pogorszona jakość snu
- rozszerzenie źrenic (ciemny środkowy punkt oka) lub zaburzenia widzenia, suchość oczu
- szумы w uszach (uczucie dźwięku w uszach przy braku zewnętrznego źródła dźwięku), ból ucha
- uczucie kołatania serca, szybkie i (lub) niemiernie bicie serca
- omdlenia
- nasilone ziewanie
- wymioty z krwią lub czarny, smolisty kał, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie jamy ustnej, odbijanie się treści żołądkowej, trudności w połknięciu, wiatry, nieprzyjemny oddech
- zapalenie wątroby, które może powodować ból brzucha, żółte zabarwienie skóry lub białkówki oka
- wysypka (swędząca), nocne pocenie się, pokrzywka, zimne poty, zwiększona tendencja do powstawania siniaków
- ból mięśni, sztywność i kurcze mięśni, skurcz mięśni żuchwy
- trudność w rozpoczęciu oddawania moczu, bolesne oddawanie moczu, potrzeba oddawania moczu w nocy, częste oddawanie moczu, nieprawidłowy zapach moczu
- nieprawidłowe krwawienie z pochwy, objawy menopauzy
- ból w klatce piersiowej, uczucie zimna, uczucie gorąca
- zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała
- Yentreve może wywoływać działania niepożądane, których nie jest się świadomym, takie jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub stężenia potasu we krwi, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej, stężenia glukozy czy cholesterolu we krwi.

Rzadko zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób)

- ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu, zawroty głowy z opuchniętym językiem i wargami
- małe stężenie sodu we krwi (zwłaszcza u osób w wieku podeszłym; objawami mogą być: zawroty głowy, osłabienie, stany splątania, uczucie senności, nadmiernego zmęczenia lub nudności, lub wymioty, cięższe objawy to omdlenia, drgawki oraz upadki), zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
- myśli i zachowania samobójcze, stan pobudzenia maniakalnego (nadmierna aktywność, gonitwa myśli i zmniejszona potrzeba snu), omamy, agresja i przejawy gniewu
- „zespół serotoninowy” (rzadko występująca reakcja, która może powodować wrażenie nadmiernego zadowolenia, senność, zaburzenia koordynacji ruchowej, niepokój ruchowy, wrażenie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni), drgawki, nagłe mimowolne ruchy lub drganie mięśni, uczucie niepokoju lub niemożność spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu, trudności w kontrolowaniu ruchów, np. brak koordynacji lub niezamierzone ruchy mięśni, zespół niespokojnych nóg
- zwiększenie ciśnienia w oku (jaskra)
- zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenia przy wstawaniu, uczucie zimna w palcach rąk i (lub) stóp

- ucisk w gardle, krwawienie z nosa
- kaszel, świsty oddechowe i duszność, z mogącą wystąpić jednocześnie gorączką
- jasnoczerwona krew w kale, zapalenie jelita grubego (prowadzące do biegunki)
- niewydolność wątroby, żółte zabarwienie skóry lub białkówki oka (żółtaczką)
- zespół Stevensa-Johnsona (poważne schorzenie z owrzodzeniem skóry, jamy ustnej, oczu i narządów płciowych), ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła (obrzęk naczynioruchowy), wrażliwość na światło słoneczne
- drganie mięśni
- trudność lub niemożność oddawania moczu, potrzeba oddawania moczu w ilości większej niż zazwyczaj, zmniejszenie ilości wydzielanego moczu
- zaburzenia miesiączkowania, w tym nasilone, bolesne, nieregularne lub przedłużające się miesiączki, rzadko skąpe miesiączki lub brak miesiączki, nieprawidłowe wytwarzanie mleka w gruczołach piersiowych
- nadmierne krwawienie z pochwy krótko po porodzie (krwotok poporodowy)
- upadki (zwłaszcza u osób w wieku podeszłym), zaburzenia chodu

Bardzo rzadko zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- zapalenie naczyń krwionośnych skóry

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zwanej kardiomiopatią stresową, którymi mogą być: ból w klatce piersiowej, duszność, zawroty głowy, omdlenia, nieregularne bicie serca.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek YENTREVE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa.. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek YENTREVE

Substancją **czynną** leku jest duloksetyna.

Każda kapsułka zawiera 20 mg lub 40 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: hypromeloza, hypromelozy octano - bursztynian, sacharoza, granulki cukrowe, talk, tytanu dwutlenek (E 171), trietylu cytrynian
(*Informacje dotyczące sacharozy, patrz koniec punktu 2*)

Otoczka kapsułki: żelatyna, sodu laurylosiarczan, tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132), czerwony tlenek żelaza i żółty tlenek żelaza, tusz czarny jadalny.

Tusz jadalny: syntetyczny czarny tlenek żelaza (E 172), glikol propylenowy, szelak.

Jak wygląda lek YENTREVE i co zawiera opakowanie

YENTREVE to twarde kapsułki dojelitowe. Każda kapsułka leku YENTREVE zawiera peletki chlorowodoru duloksetyny pokryte warstwą chroniącą je przed działaniem soku żołądkowego.

Lek YENTREVE dostępny jest w dwóch dawkach: 20 mg i 40 mg.

Kapsułki 40 mg są pomarańczowo- niebieskie i mają nadruk „40 mg” oraz kod „9545”.

Kapsułki 20 mg są niebieskie i mają nadruk „20 mg” oraz kod „9544”.

YENTREVE 40 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających po 28, 56, 98, 140 i 196 (2 x 98) kapsułek.

YENTREVE 20 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających po 28, 56 i 98 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

Wytwórca: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Portugal

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących duloksetyny, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących **złośliwego zespołu neuroleptycznego** (ang. neuroleptic malignant syndrome, NMS) i **kardiomiopatii stresowej (zespołu Takotsubo)** pochodzących z literatury i ze zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego, ustąpienia objawów po odstawieniu produktu i (lub) nawrotu objawów po jego ponownym zastosowaniu, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowy między stosowaniem duloksetyny a wystąpieniem złośliwego zespołu neuroleptycznego i kardiomiopatii stresowej (zespołu takotsubo) jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających duloksetynę należy odpowiednio zaktualizować.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących duloksetyny CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną duloksetynę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.