

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YENTREVE 20 mg capsule gastrorezistente  
YENTREVE 40 mg capsule gastrorezistente

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

YENTREVE 20 mg capsule gastrorezistente  
Fiecare capsulă conține duloxetină 20 mg (sub formă de clorhidrat).

### *Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă poate să conțină sucroză până la 37 mg .

YENTREVE 40 mg capsule gastrorezistente  
Fiecare capsulă conține duloxetină 40 mg (sub formă de clorhidrat).

### *Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă poate să conțină sucroză până la 74 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsule gastrorezistente.

YENTREVE 20 mg capsule gastrorezistente.  
Corp albastru opac, imprimat cu '20 mg' și capac albastru opac, imprimat cu '9544'.

YENTREVE 40 mg capsule gastrorezistente  
Corp portocaliu opac, imprimat cu '40mg' și capac albastru opac, imprimat cu '9545'.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

YENTREVE este indicat la femei pentru tratamentul incontinenței urinare de efort (IUE), moderată până la severă.

YENTREVE este indicat la adulți.

Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza recomandată de YENTREVE este de 40 mg de două ori pe zi, indiferent de orarul meselor. După 2-4 săptămâni de tratament, pacientele trebuie reexamineate pentru a se evalua beneficiul și tolerabilitatea tratamentului. Unele paciente pot beneficia de începerea tratamentului cu doza de 20 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, înainte de creșterea până la doza recomandată, de 40 mg de două ori pe zi. Creșterea treptată a dozei poate să diminueze, dar nu să elimine, riscul de apariție a senzației de greață și amețelilor.

Cu toate acestea, datele care susțin eficacitatea YENTREVE 20 mg de două ori pe zi sunt limitate.

Eficacitatea YENTREVE nu a fost evaluată mai mult de 3 luni în studii controlate cu placebo. Beneficiul terapeutic trebuie reevaluat la intervale regulate.

Asocierea YENTREVE cu un program de antrenare a musculaturii platoului pelvin (AMPP) poate fi mai eficientă decât oricare dintre cele două tratamente. Se recomandă să se ia în considerare AMPP concomitentă.

#### *Insuficiența hepatică*

YENTREVE nu trebuie utilizat de femeile cu boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### *Insuficiența renală*

Nu este necesară modificarea dozajului la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min). YENTREVE nu trebuie utilizat la paciente cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min, vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea duloxetinei pentru tratamentul incontinenței urinare nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Vârstnice*

Tratamentul femeilor vârstnice necesită prudență.

##### *Întreruperea tratamentului*

Trebuie evitată întreruperea bruscă. La întreruperea definitivă a tratamentului cu YENTREVE, doza trebuie scăzută treptat într-o perioadă de cel puțin una până la două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă după o scădere a dozei sau la întreruperea definitivă a tratamentului apar simptome intolerabile, se poate lua în considerare reinstituirea dozei prescrise anterior. Ulterior, medicul poate continua să descrească doza, dar într-un ritm mai lent.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1.

Boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

YENTREVE nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii neselectivi, ireversibili ai monoaminoxidazei - IMAO (vezi pct. 4.5).

YENTREVE nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitori potenți ai CYP1A2, ca de exemplu fluvoxamina, ciprofloxacina sau enoxacina, dat fiind că această asociere duce la concentrații plasmatică ridicate ale duloxetinei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Inițierea tratamentului cu YENTREVE este contraindicată la pacientele cu hipertensiune arterială necontrolată deoarece există un risc potențial de criză hipertensivă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

##### *Manie și crize comițiale*

YENTREVE trebuie utilizat cu prudență la paciențele cu antecedente de manie sau diagnostic de tulburare bipolară, și/sau crize comițiale.

##### *Utilizarea împreună cu antidepressivele*

Utilizarea YENTREVE în asociere cu antidepressivele (în special cu ISRS, IRSN, IMAO reversibili) nu este recomandată (vezi mai jos „Depresia, ideeația și comportamentele suicidare” și pct. 4.5).

##### *Sunătoarea*

În cursul utilizării concomitente a YENTREVE cu preparate vegetale care conțin sunătoare (Hypericum perforatum), reacțiile adverse pot fi mai frecvente.

##### *Midriaza*

În asociere cu duloxetina, s-a raportat midriază; în consecință, este necesară prudență la prescrierea duloxetinei la paciențele cu tensiune intraoculară crescută sau la cele cu risc de glaucom acut cu unghi închis.

##### *Tensiunea arterială și frecvența cardiacă*

La unele paciențe, duloxetina a fost asociată cu creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune arterială semnificativă clinic. Aceasta poate fi determinată de efectul noradrenergic al duloxetinei. Au fost raportate cazuri de criză hipertensivă la duloxetină, în special la paciențele cu hipertensiune arterială pre-existentă. Ca urmare, la paciențele cu hipertensiune arterială și/sau alte boli cardiace cunoscute, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special în prima lună de tratament. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la paciențele ale căror afecțiuni ar putea fi agravate de creșterea frecvenței cardiace sau de creșterea tensiunii arteriale. De asemenea, este necesară prudență atunci când duloxetina este utilizată împreună cu medicamente ce îi pot afecta metabolismul (vezi pct. 4.5). În cazul paciențelor ce prezintă o creștere susținută a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu duloxetină trebuie avută în vedere fie o scădere a dozei, fie întreruperea treptată a tratamentului (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu duloxetină nu va fi inițiat la paciențele cu hipertensiune arterială necontrolată (vezi pct. 4.3).

##### *Insuficiența renală*

La paciențele cu insuficiență renală severă supuse hemodializei (clearance al creatininei <30 ml/min) apar concentrații plasmatiche crescute ale duloxetinei. Pentru paciențele cu insuficiență renală severă vezi pct. 4.3. Pentru informații cu privire la paciențele cu insuficiență renală ușoară sau moderată vezi pct. 4.2.

##### *Sindrom serotoninergic*

Ca în cazul altor medicamente serotoninergice, sindromul serotoninergic, o afecțiune care pune viața în pericol, poate apărea în cursul tratamentului cu duloxetină, în special în cazul utilizării concomitente a altor medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS, INRS antidepressive triciclice sau triptani), cu medicamente care afectează metabolizarea serotoninei, cum ar fi IMAO, sau cu antipsihotice sau alți antagoniști ai dopaminei, care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mintale (de exemplu, agitație, halucinații, comă), instabilitate vegetativă (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), aberații neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă de coordonare) și / sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă tratamentul concomitent cu duloxetina și alte medicamente serotoninergice care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică și/sau dopaminergic este justificat punct de vedere clinic, se recomandă urmărirea atentă a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și creșterii dozei.

### *Hemoragii*

S-au raportat tulburări hemoragice, cum ar fi echimoze, purpură și hemoragie gastrointestinală în timpul tratamentului cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și cu inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (IRSN), inclusiv duloxetină. Duloxetina poate crește riscul hemoragiilor postpartum (vezi pct. 4.6). Se recomandă prudență la pacientele care iau anticoagulante și/sau medicamente cunoscute pentru faptul că afectează funcția trombocitelor (de exemplu AINS sau acid acetilsalicilic) și la pacientele cu tendințe hemoragice cunoscute.

### *Înteruperea tratamentului*

Atunci când tratamentul este întrerupt, simptomele de sevraj sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse constatate la întreruperea bruscă a tratamentului au apărut la aproximativ 44% dintre pacientele tratate cu YENTREVE și 24% dintre cele care au luat placebo.

Riscul apariției simptomelor de sevraj constatată cu ISRS și IRSN depinde de câțiva factori, incluzând durata tratamentului, doza administrată și viteza de reducere a dozei. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt enumerate la pct. 4.8. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unele paciente acestea pot fi severe. Simptomele apar de obicei în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar s-au raportat foarte rar astfel de simptome și la pacientele care au omis accidental o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate și se remit de obicei în curs de 2 săptămâni, chiar dacă la unele persoane pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). În consecință, se recomandă ca doza de duloxetină să fie redusă treptat la întreruperea definitivă a tratamentului, într-o perioadă de cel puțin 2 săptămâni, în conformitate cu necesitățile pacientei (vezi pct. 4.2).

### *Hiponatremia*

La administrarea YENTREVE a fost raportată hiponatremie incluzând cazuri în care concentrația de sodiu seric a scăzut sub 110 mmol/l. Hiponatremia se poate datora sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH). Majoritatea cazurilor de hiponatremie au fost raportate la vârstnici, în special când au fost asociate antecedente recente sau afecțiuni care au predispus la dezechilibru volemic. Este necesară prudență la pacientele cu risc crescut de hiponatremie, cum ar fi pacientele vârstnice, cirotice sau deshidratate sau la pacientele tratate cu diuretice.

### *Depresia, ideea și comportamentele suicidare*

Cu toate că YENTREVE nu este indicat în tratamentul depresiei, substanța sa activă (duloxetina) există și ca medicament antidepressiv. Depresia se asociază cu risc crescut de idei suicidare, acte de autoagresiune și suicid (evenimente asociate suicidului). Acest risc persistă până la instalarea remisiunii semnificative. Dat fiind că ameliorarea poate să nu aibă loc în primele săptămâni sau mai mult de tratament, pacientele trebuie monitorizate îndeaproape până la apariția acestei ameliorări. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate să crească în stadiile inițiale ale recuperării. Se știe că pacienții cu un istoric de evenimente asociate suicidului sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideea suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai mare de ideea sau comportament suicidar și, ca urmare, trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul tratamentului. O metaanaliză a datelor din studii clinice controlate placebo cu medicamente antidepressive utilizate în afecțiuni psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul pacienților sub 25 ani tratați cu antidepressive față de placebo.

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului s-au raportat cazuri de ideea și comportamente suicidare (vezi pct. 4.8).

Medicii trebuie să încurajeze pacientele să raporteze ori de câte ori apar orice fel de gânduri sau sentimente neplăcute sau simptome depresive. Dacă, în cursul tratamentului cu YENTREVE, pacienta dezvoltă agitație sau simptome depresive, trebuie solicitat suport medical specializat, dat fiind că depresia este o afecțiune medicală severă. Dacă se ia decizia de a se institui tratament farmacologic antidepressiv, se recomandă întreruperea treptată a YENTREVE (vezi pct. 4.2).

### *Utilizarea la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani*

YENTREVE nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. La copiii și adolescenții tratați cu antidepressive, în comparație cu cei tratați cu placebo, în studiile clinice s-au

observat mai frecvent comportamente suicidare (tentative de suicid și idei suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie). Dacă, pe baza necesității clinice, decizia de tratament este totuși luată, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți cu privire la creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

#### *Medicamente care conțin duloxetină*

Duloxetina este utilizată sub diferite denumiri comerciale pentru câteva indicații (tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică, tulburarea depresivă majoră, tulburarea de anxietate generalizată și incontinența urinară de efort). Utilizarea concomitentă a mai multor astfel de produse trebuie evitată.

#### *Hepatită/creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice*

În timpul tratamentului cu duloxetină s-au raportat cazuri de afectare hepatică, incluzând creșteri severe ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (>10 ori limita superioară a normalului), hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cele mai multe au avut loc în primele luni de tratament. Leziunile hepatice au fost predominant hepatocelulare. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacientele tratate cu alte medicamente care determină afectare hepatică.

#### *Acatizia/neliniștea psihomotorie*

Utilizarea duloxetinei s-a asociat cu apariția acatiziei, caracterizate printr-o stare de neliniște percepută subiectiv ca neplăcută sau care produce suferință și prin nevoia de mișcare însoțită adesea de incapacitatea de a sta liniștit așezat sau în picioare. Este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacientele care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate dăuna.

#### *Disfuncție sexuală*

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

#### *Sucroză*

Capsulele gastrorezistente de YENTREVE conțin sucroză. Pacientele cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharază-izomaltază nu trebuie să ia acest medicament.

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic, „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO):* Datorită riscului de sindrom serotoninergic, duloxetina nu trebuie utilizată în asociere cu inhibitorii neselectivi, ireversibili, ai monoaminoxidazei (IMAO) sau timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO. Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică al duloxetinei, înainte de a începe tratamentul cu un IMAO, trebuie să treacă cel puțin 5 zile de la întreruperea YENTREVE (vezi pct. 4.3).

*Inhibitori ai CYP1A2:* Administrarea concomitentă de duloxetină și un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 poate avea ca rezultat concentrații crescute de duloxetină deoarece izoenzima CYP1A2 este implicată în metabolismul duloxetinei. Fluvoxamina (100mg o dată/zi), un inhibitor puternic al CYP1A2, a scăzut clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei cu aproximativ 77% și a crescut ASC<sub>0-t</sub> de 6 ori. De aceea YENTREVE nu ar trebui administrat în asociere cu un inhibitor puternic al CYP1A2 ca fluvoxamina (vezi pct. 4.3).

*Medicația SNC:* Se recomandă prudență atunci când YENTREVE se administrează în asociere cu alte medicamente și substanțe cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic și medicamentele sedative (de exemplu, benzodiazepine, morfinomimetice, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice sedative).

*Medicamente serotoninergice:* În cazuri rare, la pacienții care au luat ISRS/IRSN concomitent cu medicamente serotoninergici, s-a raportat sindrom serotoninergic. Se recomandă prudență dacă Yentreve se utilizează concomitent cu medicamente serotoninergice cum ar fi ISRS/IRSN, antidepressive triciclice cum ar fi clomipramina sau amitriptilina, IMAO precum moclobemida sau linezolid, sunătoarea (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolul, petidina și triptofanul (vezi pct. 4.4).

*Efectul duloxetinei asupra altor medicamente*

*Medicamente metabolizate de CYP1A2:* Farmacocinetica teofilinei, un substrat CYP1A2, nu a fost afectată semnificativ de asocierea cu duloxetină (60 mg de două ori pe zi).

*Medicamente metabolizate de CYP2D6:* Duloxetina este un inhibitor moderat al CYP2D6. Când duloxetina a fost administrată în doză de 60 mg de două ori pe zi împreună cu o doză unică de desipramină, un substrat CYP2D6, ASC pentru desipramină a crescut de 3 ori. Asocierea duloxetinei (40 mg de două ori pe zi) crește cu 71% ASC la starea de echilibru a tolterodinei (2 mg de două ori pe zi), dar nu afectează farmacocinetica metabolitului ei activ 5-hidroxi și nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă precauție la administrarea YENTREVE în asociere cu medicamente metabolizate predominant de CYP2D6 (risperidonă, antidepressive triciclice [ATC] ca de exemplu nortriptilină, amitriptilină și imipramină) în special dacă acestea au index terapeutic mic (cum ar fi flecainida, propafenona și metoprololul).

*Anticoncepționalele orale și alte medicamente steroidiene:* Rezultatele studiilor *in vitro* demonstrează că duloxetina nu induce activitatea catalitică a CYP3A. Nu s-au efectuat studii specifice *in vivo* ale interacțiunilor medicamentoase.

*Anticoagulantele și antiagregante plachetare:* Este necesară prudență atunci când duloxetina este asociată cu anticoagulante orale sau antiagregante plachetare datorită unui risc potențial crescut de sângerare ce poate fi datorat interacțiunii farmacodinamice. De asemenea, s-au raportat creșteri ale valorilor INR atunci când duloxetina a fost asociată cu warfarină. Totuși, în cadrul unui studiu de farmacologie clinică, administrarea duloxetinei în asociere cu warfarina în condiții de echilibru, la voluntari sănătoși, nu a determinat modificări semnificative ale valorilor INR față de valorile inițiale sau modificări ale farmacocineticii R- sau S-warfarinei.

*Efectele altor medicamente asupra duloxetinei*

*Antiacidele și antagoniștii H<sub>2</sub>:* Asocierea YENTREVE cu antiacide care conțin aluminiu și magneziu sau cu famotidină nu a avut efect semnificativ asupra ratei sau extinderii absorbției duloxetinei după administrarea unei doze orale de 40 mg.

*Inductorii CYP1A2:* Analize farmacocinetice populaționale au arătat că fumătorii au concentrații plasmatică cu aproape 50% mai mici în comparație cu nefumătorii.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

*Fertilitatea*

În studiile la animale, duloxetina nu a avut efect asupra fertilității masculine, și efecte la femei au fost evidente numai la doze care au provocat toxicitate maternă.

*Sarcina*

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la niveluri ale expunerii sistemice (ASC) la duloxetină mai reduse decât expunerea clinică maximă (vezi pct. 5.3).

Două studii mari observaționale nu au indicat un risc general crescut al malformațiilor congenitale majore (un studiu efectuat în SUA care a inclus 2500 paciente expuse la duloxetină în timpul primului

trimestru de sarcină și un al doilea studiu efectuat în UE care a inclus 1500 paciente expuse la duloxetină în primul trimestru de sarcină). Rezultatele analizei privind apariția malformațiilor congenitale specifice, cum ar fi malformațiile cardiace, au fost neconcludente.

În studiul efectuat în UE, expunerea maternă la duloxetină în timpul sarcinii avansate (oricând începând cu săptămâna 20 de sarcină până la naștere) a fost asociată cu un risc crescut de naștere prematură (mai puțin de 2 ori, corespunzând la aproximativ 6 nașteri premature adiționale la 100 de femei tratate cu duloxetină în timpul sarcinii avansate). Majoritatea nașterilor au avut loc între săptămânile 35 și 36 de sarcină. Asocierea nu a fost observată în studiul efectuat în SUA.

În studiul observațional efectuat în SUA datele au furnizat dovezi pentru un risc crescut (mai puțin de 2 ori) de hemoragie postpartum după expunerea la duloxetină cu mai puțin de o lună înainte de naștere.

Date epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în cursul sarcinii, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou născut (HAPPN). Cu toate că nu există studii care să fi investigat asocierea dintre HAPPN și tratamentul cu IRNS, acest risc potențial nu poate fi exclus în cazul duloxetinei având în vedere mecanismul de acțiune înrudit (inhibarea recaptării serotoninei).

Similar altor medicamente serotoninergice, la nou născut pot apare simptome de întrerupere după utilizarea duloxetinei de către mamă în apropierea nașterii. Simptomele de întrerupere observate la duloxetină pot include hipotonie, tremor, agitație, dificultăți de alimentare, detresă respiratorie și convulsii. În majoritatea cazurilor acestea s-au manifestat fie la naștere fie în primele zile după naștere.

YENTREVE trebuie utilizat în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial matern justifică riscul potențial pentru făt. Femeilor trebuie să li se recomande să anunțe medicul dacă rămân gravide sau dacă intenționează să rămână gravide în cursul tratamentului.

#### *Alăptarea*

Conform unui studiu efectuat la 6 paciente în perioada de lactație, care nu își alăptau copiii, duloxetina se elimină foarte puțin în laptele uman. Doza zilnică estimată în mg/kg la sugar, este aproximativ 0,14% din doza maternă (vezi pct. 5.2). Dat fiind că siguranța duloxetinei la sugari nu este cunoscută, utilizarea YENTREVE în cursul alăptării nu este recomandată.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii care să urmărească efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. YENTREVE se poate asocia cu sedare și amețeli. Pacienții trebuie avertizați ca în cazul în care au sedare sau amețeli să evite activități potențial periculoase ca de exemplu conducerea vehiculelor folosirea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### *a. Sumarul profilului de siguranță*

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacientele cu IUE și alte tulburări ale căilor urinare inferioare tratate cu YENTREVE în studiile clinice au fost greață, xerostomie, oboseală și constipație. Analiza datelor din patru studii clinice cu durata de 12 săptămâni, controlate placebo, la paciente cu IUE, incluzând 958 paciente tratate cu duloxetină și 955 cu placebo, a arătat că debutul evenimentelor adverse raportate a avut loc tipic în prima săptămână de tratament. Evenimentele adverse cele mai frecvente au fost în majoritatea cazurilor ușoare până la moderate și s-au rezolvat în decurs de 30 zile de la apariție (de exemplu, greața).

##### *b. Tabel cu sumarul reacțiilor adverse*

Tabelul 1 redă reacțiile adverse observate atât provenite din rapoarte spontane, cât și cele din cursul studiilor clinice placebo-controlate.



Tabelul 1: Reacții adverse

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>				
		Laringită		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
		Tulburare de hipersensibilitate	Reacție anafilactică	
<i>Tulburări endocrine</i>				
		Hipotiroidie		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>				
	Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare	Hiperglicemie (raportată în special la pacienții diabetici) Hiponatremie SIADH <sup>6</sup>	
<i>Tulburări psihice</i>				
	Insomnie Agitație Scăderea libidoului Anxietate Tulburare a somnului	Bruxism Dezorientare Apatie Tulburări ale orgasmului Vise neobișnuite	Comportament suicidal <sup>5,6</sup> Ideație suicidală <sup>5,7</sup> Manie <sup>6</sup> Halucinații Agresivitate și furie <sup>4,6</sup>	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
	Cefalee Amețeli Letargie Somnolență Tremor Parestezii	Nervozitate Tulburări ale atenției Disgeuzie Somn neodihnitor	Sindrom serotoninergic <sup>6</sup> Convulsii <sup>1,6</sup> Mioclonie Acatizie <sup>6</sup> Neliniște psihomotorie <sup>6</sup> Simptome extrapiramide <sup>6</sup> Diskinezie Sindromul picioarelor fără repaus	
<i>Tulburări oculare</i>				

	Vedere neclară	Midriază Afectarea vederii Ochi uscat	Glaucom	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
	Vertij	Tinitus <sup>1</sup> Otalgie		
<i>Tulburări cardiace</i>				
		Palpitații Tahicardie	Aritmie supraventriculară, în special fibrilație atrială <sup>6</sup>	
<i>Tulburări vasculare</i>				
	Hipertensiune arterială <sup>3,7</sup> Congestie facială	Sincopă <sup>2</sup> Creșterea tensiunii arteriale <sup>3</sup>	Criză hipertensivă <sup>3</sup> Hipotensiune ortostatică <sup>2</sup> Răcire a extremităților	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
		Căscat	Constricție faringiană Epistaxis Boală pulmonară interstițială <sup>10</sup> Pneumonie eozinofilică <sup>6</sup>	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață Xerostomie Constipație	Diaree Durere abdominală Vărsături Dispepsie	Hemoragie gastro-intestinală <sup>7</sup> Gastroenterită Stomatită Erucții Gastrită Disfagie Flatulență Halitoză	Hematochezie Colită microscopică <sup>9</sup>	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				
		Hepatită <sup>3</sup> Creșterea concentrației plasmatică a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină) Leziuni hepatice acute	Insuficiență hepatică <sup>6</sup> Icter <sup>6</sup>	

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
	Hipersudorație	Erupții cutanate Transpirații nocturne Urticarie Dermatită de contact Transpirații reci Tendință crescută la echimoze	Sindrom Stevens-Johnson <sup>6</sup> Angioedem <sup>6</sup> Reacții de fotosensibilizare	Vasculită cutanată
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
		Durere musculo-scheletală Tensiune musculară Spasme musculare Trismus	Fasciculații musculare	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
		Dificultate la urinare Disurie Nicturie Polakiurie Miros anormal al urinei	Retenție urinară <sup>6</sup> Poliurie Scăderea fluxului urinar	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				
		Hemoragii în sfera ginecologică Simptome specifice menopauzei	Tulburări menstruale Galactoree Hiperprolactinemie Hemoragii postpartum <sup>6</sup>	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
Oboseală	Astenie Frison	Durere toracică <sup>7</sup> Căderi <sup>8</sup> Indispoziție Senzație de frig Senzație de cald Sete Stare generală de rău	Tulburări de mers	
<i>Investigații diagnostice</i>				
		Scădere în greutate Creștere în greutate Creșterea colesterolemiei Creșteri ale valorilor creatinin fosfokinazei	Creșterea concentrației plasmatice a potasiului	

<sup>1</sup>Cazuri de convulsii și cazuri de tinitus au fost de asemenea raportate și după întreruperea tratamentului.

<sup>2</sup>Cazurile de hipotensiune arterială ortostatică și de sincopă s-au raportat în special la începutul tratamentului.

<sup>3</sup>Vezi pct. 4.4

<sup>4</sup>Cazurile de agresiune și furie au fost raportate în mod special la începutul tratamentului sau după întreruperea tratamentului.

<sup>5</sup>Cazurile de ideatie suicidară și comportament suicidar au fost raportate în cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)

<sup>6</sup>Frecvența estimată a reacțiilor adverse raportate în urmărirea după punerea pe piață; nu au fost observate în studiile clinice controlate cu placebo.

<sup>7</sup>Fără diferență semnificativă statistic față de placebo.

<sup>8</sup>Căderile au fost mai frecvente la vârstnici ( $\geq 65$  ani)

<sup>9</sup>Frecvență estimată pe baza datelor din toate studiile clinice.

<sup>10</sup>Frecvența estimată pe baza studiile clinice controlate cu placebo.

### *c. Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Întreruperea tratamentului cu duloxetină (în special dacă este bruscă) duce frecvent la simptome de sevraj. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt: amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezii sau senzații asemănătoare șocurilor electrice, în special la nivelul capului), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și vise intense), oboseală, somolență, agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, cefalee, mialgie, iritabilitate, diaree, hiperhidroză și vertij.

În general, în cazul ISRS și IRSN, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și auto-limitate, dar la unii pacienții pot fi grave și/sau prelungite. În consecință se recomandă ca, atunci când tratamentul cu duloxetină nu mai este necesar, să se treacă la întreruperea treptată, prin descreșterea graduală a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă la pacienții tratați cu duloxetină nu a diferit de cel constatat la pacienții tratați cu placebo. Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale măsurătorilor QT, PR, QRS sau QTcB între pacienții tratați cu duloxetină și cei cu placebo.

În faza inițială de 12 săptămâni a trei studii clinice cu duloxetină, la pacienți cu neuropatie diabetică, dureroasă, la grupul tratat cu duloxetină s-au observat creșteri mici, dar semnificative statistic, ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. HbA<sub>1c</sub> a fost stabilă atât la pacienții tratați cu duloxetină cât și la cei tratați cu placebo. În faza de prelungire a acestor studii, care a durat până la 52 săptămâni, a existat o creștere a HbA<sub>1c</sub> atât în grupele cu duloxetină cât și în cele cu asistență de rutină, dar creșterea medie a fost cu 0,3% mai mare în grupele tratate cu duloxetină. A existat, de asemenea, o mică creștere a glucemiei în condiții de repaus alimentar și a colesterolului total la pacienții tratați cu duloxetină, în timp ce, la grupele cu asistență de rutină, analizele de laborator au evidențiat o ușoară reducere a valorilor.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Experiența clinică în privința supradozajului cu duloxetină la om este limitată. S-au raportat cazuri de supradozaj cu duloxetină, singură sau în asociere cu alte medicamente, în doze de 5400 mg. Unele cazuri letale au fost raportate, în primul rând în supradozajul cu asocieri medicamentoase, dar și cu duloxetină singură, în doză de aproximativ 1000 mg. Semnele și simptomele supradozajului (duloxetină singură sau asociată cu alte medicamente) au inclus somnolență, comă, sindrom serotoninergic, crize comițiale, vărsături și tahicardie.

Nu se cunoaște un antidot specific al duloxetinei, dar dacă apare sindrom serotoninergic, se poate lua în considerare tratament specific (cum ar fi cu ciproheptadină și/sau control al temperaturii). Trebuie asigurată cale respiratorie liberă. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri simptomatice și suportive corespunzătoare. Spălătura gastrică poate fi indicată, dacă se practică la puțin timp după ingestie sau la pacientele simptomatice. Cărbunele activat poate fi util pentru a limita absorbția. Duloxetina are volum de distribuție mare, fiind puțin probabil ca diureza forțată, hemoperfuzia și exsanguinotransfuzia să fie benefice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antidepresive. Cod ATC: N06AX21

#### *Mecanism de acțiune*

Duloxetina este un inhibitor comun al recaptării serotoninei (5-HT) și noradrenalinei (NA). Inhibă slab recaptarea dopaminei, fără afinitate semnificativă față de receptorii histaminergici, dopaminergici, colinergici și adrenergici.

#### *Efecte farmacodinamice*

În studiile la animale, cantități crescute ale 5-HT și NA în măduva sacrată au condus la creșterea tonusului uretral prin creșterea stimulării mușchiului striat al sfincterului uretral de către nervul genital, numai în cursul fazei de depozitare a ciclului micțional. La femei, se consideră că un mecanism similar duce la închiderea uretrală mai intensă în cursul depozitării urinei sub stres fizic, ceea ce poate explica eficacitatea duloxetinei în tratamentul femeilor cu IUE.

#### *Eficacitate clinică și date de siguranță*

Eficacitatea duloxetinei 40 mg administrată de două ori pe zi în tratamentul IUE a fost stabilită în patru studii controlate placebo, dublu-orb, care au randomizat 1913 femei (22-83 ani) cu IUE; dintre acestea, 958 paciente au fost randomizate pentru administrare de duloxetină și 955 placebo. Măsurile primare ale eficacității au fost Frecvența Episoadelor de Incontinență (FEI) din jurnale și un scor la un chestionar al calității vieții cu specificitate pentru incontinență (I-QOL).

*Frecvența episoadelor de incontinență:* în toate cele patru studii, grupul tratat cu duloxetină a avut o valoare mediană a reducerii FEI cu 50% sau mai mult în comparație cu 33% în grupul tratat cu placebo. S-au constatat diferențe la fiecare vizită după 4 săptămâni (duloxetină 54% și placebo 22%), 8 săptămâni (52% și 29%) și 12 săptămâni (52% și 33%) de medicație.

Într-un studiu adițional, limitat la paciente cu IUE gravă, toate răspunsurile la duloxetină s-au obținut în decurs de 2 săptămâni.

Eficacitatea YENTREVE nu a fost evaluată pentru mai mult de 3 luni prin studii controlate placebo. Beneficiul clinic al YENTREVE, în comparație cu placebo, nu a fost demonstrat la femeile cu IUE ușoară, definite în studiile randomizate drept pacientele cu FEI <14 pe săptămână. La aceste femei, s-ar putea ca YENTREVE să nu ofere beneficii mai mari decât cele oferite de intervențiile comportamentale mai conservatoare.

*Calitatea vieții:* Scorurile la chestionarul Calitatea Vieții - Incontinență (I-QOL) s-au ameliorat semnificativ la grupul de paciente tratate cu duloxetină în comparație cu grupul tratat cu placebo (ameliorare a scorului cu 9,2 față de 5,9,  $p < 0,001$ ). Utilizând o scală globală a ameliorării (PGI), semnificativ mai multe femei care au utilizat duloxetină au considerat că simptomele lor de incontinență de efort s-au ameliorat sub tratament în comparație cu femeile care au utilizat placebo (64,6% față de 50,1%,  $p < 0,001$ ).

*YENTREVE și intervențiile chirurgicale anterioare de creștere a continenței:* există date limitate care sugerează că beneficiile YENTREVE nu sunt diminuate la femeile cu incontinență urinară de efort care au avut anterior intervenții chirurgicale de creștere a continenței.

*YENTREVE și antrenarea mușchilor planșeului pelvin (AMPP):* în cursul unui studiu de 12 săptămâni, orb, randomizat, controlat, YENTREVE a demonstrat reduceri mai mari ale FEI în comparație atât cu tratamentul placebo cât și cu AMPP, aplicate izolat. Tratamentul asociat (duloxetină + AMPP) a dus la ameliorări mai mari atât ale utilizării tampoanelor absorbante cât și ale măsurilor calității vieții specifice acestei condiții, în comparație cu YENTREVE sau AMPP, utilizate separat.

#### *Copii și adolescenți*

Agencia Europeană a Medicamentului a renunțat la impunerea obligativității de a submite rezultatele studiilor cu YENTREVE la toate subseturile populației de copii și adolescenți în tratamentul incontinenței urinare de efort. Vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea YENTREVE la copii și adolescenți.

## **5.2 Proprietăți farmacinetice**

Duloxetina se administrează ca enantiomer unic. Duloxetina este metabolizată extensiv de enzimele oxidative (CYP1A2 și CYP2D6 polimorf), urmată de conjugare. Farmacocinetica duloxetinei manifestă variabilitate interindividuală mare (în general 50-60%), determinată în parte de sex, vârstă, fumat și statusul de metabolizator CYP2D6.

*Absorbție:* Duloxetina se absoarbe bine după administrarea orală, cu  $C_{max}$  care apare la 6 ore după administrare. Biodisponibilitatea orală absolută a duloxetinei este cuprinsă între 32% până la 80% (în medie 50%; N= 8 subiecți). Alimentele prelungesc de la 6 la 10 ore timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime și reduc la limită mărimea absorbției (cu aproximativ 11%).

*Distribuție:* Duloxetina se leagă de proteinele plasmatiche umane în proporție de aproximativ 96%. Duloxetina se leagă atât de albumine, cât și de glicoproteina acidă alfa-1. Legarea de proteine nu este afectată de insuficiența renală sau hepatică.

*Metabolizare:* Duloxetina este metabolizată extensiv iar metaboliții se excretă în principal prin urină. Formarea celor doi metaboliți principali, glucuronconjugatul 4-hidroxi-duloxetinei și conjugatul sulfat al 5-hidroxi 6-metoxi-duloxetinei, este catalizată atât de CYP2D6 cât și de CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, metaboliții circulanți ai duloxetinei sunt considerați inactivi farmacologic. Farmacocinetica duloxetinei la pacienții care sunt metabolizatori deficitari sub aspectul CYP2D6 nu a fost investigată specific. Date limitate sugerează că la acești pacienți valorile concentrației plasmatiche ale duloxetinei sunt mai mari.

*Eliminare:* Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al duloxetinei după administrarea unei doze orale variază între 8 și 17 ore (în medie 12 ore). După administrare intravenoasă, clearanceul plasmatic al duloxetinei este cuprins între 22 l/oră până la 46 l/oră (în medie 36 l/oră). După o administrare orală, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei este cuprins între 33 până la 261 l/oră (în medie 101 l/oră).

#### *Grupe speciale de pacienți*

*Sex:* Au fost identificate diferențe farmacocinetice între sexe (clearance-ul plasmatic aparent este cu aproximativ 50% mai mic la femei). Pe baza suprapunerii limitelor clearance-ului, diferențele farmacocinetice legate de sex nu justifică recomandarea de a utiliza o doză mai mică la pacienții de sex feminin.

*Vârstă:* Au fost identificate diferențe farmacocinetice între femeile mai tinere și cele mai vârstnice ( $\geq 65$  ani) (ASC crește cu circa 25% și timpul de înjumătățire plasmatică este cu aproximativ 25% mai lung la vârstnice), cu toate că mărimea acestor modificări nu este suficientă pentru a justifica ajustări ale dozei. Ca recomandare generală, este necesară prudență în tratamentul vârstnicilor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

*Insuficiență renală:* Pacienții cu nefropatii în stadiu final (NSF) dializați au valori ale  $C_{max}$  și ASC ale duloxetinei de 2 ori mai mari în comparație cu subiecții sănătoși. Datele de farmacocinetică ale duloxetinei se limitează la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

*Insuficiență hepatică:* Hepatopatiile moderate (Clasa B Child Pugh) au afectat farmacocinetica duloxetinei. În comparație cu subiecții sănătoși, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei a fost cu 79% mai scăzut, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 2,3 mai mare iar ASC a fost de 3,7 ori mai mare la pacienții cu hepatopatie moderată. Farmacocinetica duloxetinei și a metabolizilor ei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau severă.

*Femei care alăptează:* Distribuția duloxetinei a fost studiată la 6 femei care alăptau, la cel puțin 12 săptămâni postpartum. Duloxetina apare în laptele matern iar concentrația la starea de echilibru în laptele matern este în jur de o pătrime din cea plasmatică. La administrarea a 40 mg de două ori pe zi, cantitatea de duloxetină în laptele matern este de aproximativ 7  $\mu\text{g}/\text{zi}$ . Lactația nu a influențat farmacocinetica duloxetinei.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Într-o baterie standard de teste duloxetina nu a fost genotoxică și nu a fost carcinogenă la șobolani. În studiul de carcinogenitate la șobolani s-au constatat celule multinucleare în ficat, în absența altor modificări histopatologice. Mecanismul de fond și relevanța clinică sunt necunoscute.

Femelele de șoarece care au primit duloxetină timp de 2 ani au avut incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare numai la doză mare (144 mg/kg și zi), dar s-a considerat că acestea sunt secundare inducției enzimelor microzomale hepatice. Relevanța la om a acestor date de la șoareci este necunoscută. Femelele de șobolan cărora li s-a administrat duloxetină înaintea și în cursul împerecherii și a perioadei inițiale a sarcinii au prezentat reduceri ale consumului de alimente și greutatea materne, tulburări ale ciclului menstrual, indici reduși ai nașterilor vii și ai supraviețuirii urmașilor și întârzierea creșterii urmașilor, la niveluri de expunere sistemică estimate a fi cel mult expunerea clinică maximă (ASC). Într-un studiu de embriotoxicitate la iepure, s-a observat incidență mai mare a malformațiilor cardiovasculare și ale scheletului la niveluri de expunere sistemică sub expunerea clinică maximă (ASC). Nu s-au observat malformații într-un alt studiu, care a testat o doză mai mare a unei sări diferite a duloxetinei. În studiile toxicității prenatale/postnatale la șobolan, duloxetina a indus efecte adverse comportamentale la urmași la expuneri sub expunerea clinică maximă (ASC).

Studiile efectuate la șobolanii tineri dezvăluie efecte tranzitorii asupra comportamentului, precum și a scăderii semnificative a greutateii corporale și a consumului de produse alimentare; inducerea enzimelor hepatice, și vacuolizarea hepatocelulară la 45 mg / kg / zi. Profilul de toxicitate generală al duloxetinei la șobolanii tineri a fost similar cu cel de la șobolanii adulți. Nivelul fără efecte adverse a fost determinat a fi de 20 mg / kg / zi.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Hipromeloză.

Acetat succinat de hipromeloză

Sucroză

Sfere de sucroză

Talc

Dioxid de titan (E171)

Trietil citrat

### Învelișul capsulei

YENTREVE 20 mg capsule gastrorezistente

Gelatină

Lauril sulfat de sodiu

Dioxid de titan (E171)

Indigo carmin (E132)

Cerneală neagră comestibilă

Cerneala comestibilă:

Oxid negru de fer-sintetic (E172)

Propilen glicol

Șelac

YENTREVE 40 mg capsule gastrorezistente

Gelatină

Lauril sulfat de sodiu

Dioxid de titan (E171)

Indigo carmin (E132)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Cerneală neagră comestibilă.

Cerneala comestibilă:

Oxid negru de fer-sintetic (E172)

Propilenglicol

Șelac

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din policlorură de vinil (PVC), polietilenă (PE) și policlorotrifluoretilenă (PCTFE), închis cu folie din aluminiu.

YENTREVE 20 mg capsule gastrorezistente

YENTREVE 20 mg capsule gastrorezistente este disponibil în cutii cu 28, 56 și 98 capsule gastrorezistente.

YENTREVE 40 mg capsule gastrorezistente

YENTREVE 40 mg capsule gastrorezistente este disponibil în cutii cu 28, 56, 98 și 140 capsule gastrorezistente și ambaj multiplu a 196 (2 cutii a 98) capsule gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.



## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 11 august 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Iunie 2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURA ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

#### **A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Lilly S.A.

Avda. de la Industria No 30

28108 Alcobendas

Madrid

Spania

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**

- **Plan de Management al Riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență detaliate în PMR agreeat și prezentat în Modulul 1.8.2. al Autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTII PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 40 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YENTREVE 40 mg, capsule gastrorezistente.  
Duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține duloxetină 40 mg (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 capsule gastrorezistente  
56 capsule gastrorezistente  
98 capsule gastrorezistente  
140 capsule gastrorezistente.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/04/280/002 (28 capsule gastrorezistente)  
EU/1/04/280/003 (56 capsule gastrorezistente)  
EU/1/04/280/004 (98 capsule gastrorezistente)  
EU/1/04/280/005 (140 capsule gastrorezistente)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

YENTREVE 40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU) COMPONENTĂ A  
AMBALAJULUI COLECTIV PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE DE 40 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YENTREVE 40 mg, capsule gastrorezistente  
Duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține duloxetină 40 mg (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 capsule gastrorezistente. Parte a unui ambalaj multiplu, nu pot fi vândute separat.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/04/280/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

YENTREVE 40 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR**

**CUTIE EXTERIOARĂ(CU CHENAR ALBASTRU) COMPONENTĂ A AMBALAJULUI COLECTIV PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE DE 40 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YENTREVE 40 mg, capsule gastrorezistente  
Duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține duloxetină 40 mg (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multipluș 196 (2 cutii a 98 capsule gastrorezistente).

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/04/280/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

YENTREVE 40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ  
(capsule gastrorezistente 40 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YENTREVE 40 mg capsule gastrorezistente  
Duloxetină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Lilly

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTII PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 20 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YENTREVE 20 mg, capsule gastrorezistente.  
Duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține duloxetină 20 mg (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
A se citi prospectul pentru mai multe informații.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 capsule gastrorezistente  
28 capsule gastrorezistente  
98 capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMERUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/04/280/001 (56 capsule gastrorezistente)

EU/1/04/280/007 (28 capsule gastrorezistente)

EU/1/04/280/008 (98 capsule gastrorezistente)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

YENTREVE 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ  
(capsule gastrorezistente 20 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YENTREVE 20 mg, capsule gastrorezistente  
Duloxetină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Lilly

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

**YENTREVE 40 mg capsule gastrorezistente**

**YENTREVE 20 mg capsule gastrorezistente**

Duloxetină (sub formă de clorhidrat)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este YENTREVE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați YENTREVE
3. Cum să luați YENTREVE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează YENTREVE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este YENTREVE și pentru ce se utilizează**

Yentreve conține substanța activă duloxetină. YENTREVE crește cantitatea de serotonină și noradrenalină la nivelul sistemului nervos central.

YENTREVE este un medicament indicat pentru tratamentul femeilor cu incontinență urinară de efort (IUE) și care se administrează pe cale orală.

Incontinența urinară de efort este o afecțiune medicală în care pacientele prezintă pierderea sau scurgerea accidentală a urinei în cursul eforturilor fizice sau al unor activități cum ar fi râsul, tușitul, strănutatul, ridicarea unor greutăți sau exercițiile fizice.

Se consideră că YENTREVE acționează prin creșterea forței mușchiului care reține urina în timpul râsului, strănutatului sau al activităților fizice.

Eficacitatea YENTREVE este sporită atunci când medicamentul este asociat cu un program de antrenament denumit Antrenarea Mușchilor Platoului Pelvin (AMPP).

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Yentreve**

**NU luați YENTREVE dacă:**

- sunteți alergică la duloxetină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- suferiți de o boală de ficat
- suferiți de o boală severă de rinichi
- luați sau ați luat în ultimele 14 zile un alt medicament denumit inhibitor de monoaminoxidază - IMAO (vezi ” Yentreve împreună cu alte medicamente”)
- luați fluvoxamină care este utilizată de obicei pentru tratamentul depresiei, ciprofloxacina sau enoxacina care sunt utilizate pentru tratamentul unor infecții

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți tensiune arterială crescută sau o boală de inimă. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă puteți să luați YENTREVE.

### **Atenționări și precauții**

Din motivele enumerate mai jos, este posibil ca YENTREVE să nu fie potrivit pentru dumneavoastră. Discutați cu medicul înainte de a lua Yentreve dacă:

- luați medicamente pentru tratamentul depresiei (vezi ‘Yentreve împreună cu alte medicamente’)
- urmați tratament cu sunătoare, un preparat vegetal (*Hypericum perforatum*)
- suferiți de o boală de rinichi
- ați avut crize convulsive (epilepsie)
- ați suferit de manie
- suferiți de tulburare bipolară
- aveți probleme cu ochii, cum ar fi unele forme de glaucom (creșterea presiunii din interiorul ochiului)
- ați suferit în trecut de tulburări hemoragice (tendință de a face cu ușurință vânătăi), în special, dacă sunteți gravidă (vezi ‘Sarcina și alăptarea’)
- ați putea avea o cantitate scăzută de sodiu în sânge (de exemplu, dacă luați medicamente diuretice, în special dacă sunteți în vârstă)
- urmați un tratament cu un alt medicament ce poate determina afectarea ficatului
- luați alte medicamente conținând duloxetină (vezi ‘Yentreve împreună cu alte medicamente’)

YENTREVE poate să producă o senzație de neliniște sau incapacitatea de a sta liniștită, așezată sau în picioare. Dacă vi se întâmplă acest lucru, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră.

Medicamentele precum YENTREVE (așa numitele ISRS/IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4). În unele cazuri, aceste simptome s-au menținut după oprirea tratamentului.

**Gânduri de sinucidere și agravarea stării dvs. de depresie sau de anxietate** Cu toate că YENTREVE nu este indicat pentru tratamentul depresiei, componenta sa activă (duloxetina) se folosește și ca tratament antidepresiv. Depresia și/sau tulburările de anxietate de care suferiți vă pot provoca uneori idei de auto-vătămare sau sinucidere. Acestea se pot accentua la începerea tratamentului cu medicamente antidepresive, deoarece acțiunea acestor medicamente se produce în timp, de obicei în aproximativ două săptămâni și câteodată și mai mult.

Sunteți mai înclinată spre astfel de idei dacă:

- ați avut anterior gânduri de sinucidere sau auto-vătămare.
- sunteți de vârstă adultă tânără. Informația rezultată din studiile clinice arată existența unui risc crescut de comportament suicidal la adulții în vârstă de mai puțin de 25 de ani, care suferă de o afecțiune psihică și au urmat un tratament cu un antidepresiv.

**În cazul în care aveți gânduri de auto-vătămare sau sinucidere, indiferent de moment, contactați-vă imediat medicul sau adresați-vă fără întârziere unui spital.**

Poate fi util să vă adresați unei rude sau unui prieten apropiat, căruia să-i spuneți că vă simțiți deprimată sau că suferiți de o tulburare de anxietate și pe care să-l rugați să citească acest prospect. În același timp, puteți ruga persoana respectivă să vă spună dacă nu consideră că starea dvs. de anxietate s-a agravat sau dacă o îngrijorează vreo modificare apărută în comportamentul dvs.

### **Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani**

YENTREVE nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. Trebuie să știți că pacienții cu vârsta sub 18 ani prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse, precum încercarea de sinucidere, gândurile de sinucidere și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament opozițional și manie), atunci când utilizează medicamente din această clasă. În plus nu a fost încă demonstrată siguranța pe termen lung a YENTREVE privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală la acest grup de vârstă.

## **YENTREVE împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Duloxetina, principalul component al YENTREVE, este conținut și de alte medicamente, pentru alte afecțiuni:

- durerea din neuropatia diabetică, depresie, anxietate și incontinența urinară
- Utilizarea în același timp a mai mult de unul dintre aceste medicamente trebuie evitată. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați deja alte medicamente care conțin duloxetină.

Medicul curant trebuie să decidă dacă puteți sau nu să luați în același timp atât YENTREVE cât și alte medicamente. **Nu începeți sau încetați să luați orice fel de medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau preparate vegetale, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.**

De asemenea, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele:

**Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO):** Nu trebuie să utilizați YENTREVE dacă luați sau ați luat în ultimele 14 zile un medicament antidepresiv denumit inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO). Exemple de IMAO includ moclobemida (un antidepresiv) și linezolid (un antibiotic). Dacă luați un IMAO împreună cu multe dintre medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală, inclusiv cu YENTREVE, se pot produce reacții adverse grave sau care pot pune viața în pericol. După ce ați încetat să mai luați un IMAO, trebuie să așteptați cel puțin 14 zile înainte de a putea să utilizați YENTREVE. De asemenea, după ce încetați să mai luați YENTREVE, trebuie să așteptați cel puțin 5 zile înainte de a utiliza un IMAO.

**Medicamente care produc somnolență:** Acestea cuprind medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală care includ benzodiazepine, medicamente puternice împotriva durerilor, antipsihotice, fenobarbital și antihistaminice).

**Medicamente care cresc cantitatea de serotonină:** Triptani, tramadol, triptofan, ISRS (cum ar fi paroxetina și fluoxetina), IRSN (cum ar fi venlafaxina) antidepresive triciclice (cum ar fi clomipramina, amitriptilina), petidina, sunătoarea și IMAO (cum ar fi moclobemida și linezolid). Aceste medicamente cresc riscul de apariție a reacțiilor adverse; dacă apar orice fel de simptome neobișnuite atunci când luați oricare dintre aceste medicamente împreună cu YENTREVE, trebuie să vă prezentați la medicul dumneavoastră.

**Anticoagulante orale sau antiagregante plachetare:** Medicamente care subțiază sângele sau previn formarea de cheaguri. Aceste medicamente pot crește riscul de sângerare.

## **YENTREVE împreună cu alimente, băuturi și alcool**

YENTREVE se poate lua cu sau fără alimente. În mod special este necesară prudență în cazul în care consumați băuturi ce conțin alcool etilic în timp ce faceți tratament cu YENTREVE.

## **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă, sau dacă încercați să rămâneți gravidă, în timp ce luați YENTREVE. Nu trebuie să utilizați YENTREVE decât după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră potențialele beneficii așteptate și orice riscuri potențiale pentru copilul încă nenăscut.
- Asigurați-vă că moașa și/sau medicul dumneavoastră știu că luați YENTREVE. Când sunt administrate în timpul sarcinii, medicamente similare (ISRS) pot crește riscul apariției la copii a unei afecțiuni grave, numită hipertensiunea arterială pulmonară persistentă a nou născutului (HAPPN), care determină la copil o respirație rapidă și un aspect albăstrui al pielii. Aceste

simptome se instalează de obicei în primele 24 de ore după naștere. Dacă observați acest lucru la copilul dumneavoastră, trebuie să contactați imediat moașa sau medicul dumneavoastră.

- Dacă luați YENTREVE în ultima parte a sarcinii, copilul dumneavoastră poate prezenta unele simptome la naștere. Acestea apar de obicei la naștere sau la câteva zile după naștere. Aceste simptome pot include slăbiciune musculară, tremor, agitație, dificultăți de alimentare, dificultate la respirație și convulsii. Dacă oricare dintre aceste simptome apar la naștere la copilul dumneavoastră, sau dacă sunteți îngrijorată de sănătatea copilului dumneavoastră, luați legătura cu moașa sau cu medicul care vor putea să vă sfătuiască.
- Dacă luați YENTREVE în ultima parte a sarcinii, există un risc crescut de sângerare vaginală excesivă după naștere, mai ales dacă aveți antecedente de tulburări de sângerare. Medicul sau moașa dumneavoastră trebuie să știe că luați duloxetină, pentru a vă putea sfătui.
- Datele disponibile în utilizarea YENTREVE în timpul primelor trei luni de sarcină nu au arătat, în general, un risc crescut de malformații congenitale la nou-născuți. Dacă YENTREVE este administrat în a doua jumătate a sarcinii, poate exista un risc crescut de naștere înainte de termen (în plus cu 6 nou-născuți prematuri la fiecare 100 de femei care au luat YENTREVE în a doua jumătate a sarcinii), cele mai multe nașteri premature fiind între săptămânile 35 și 36 de sarcină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Utilizarea YENTREVE în cursul alăptării nu este recomandată. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule și nu folosiți nici un fel de unelte sau utilaje înainte de a ști cum vă afectează YENTREVE.

### **YENTREVE conține sucroză**

YENTREVE conține **sucroză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide vă rugăm sa-l întrebați înainte de a folosi acest medicament.

### **YENTREVE conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic, medicamentul „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați YENTREVE**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Verificați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigură.

YENTREVE este pentru administrare orală. Trebuie să înghițiți capsula întreagă, cu apă.

Doza de YENTREVE recomandată este o capsulă de 40 mg de două ori pe zi (dimineața și după-amiază târziu/seara). Medicul dumneavoastră poate să decidă începerea tratamentului cu o capsulă de 20 mg de două ori pe zi timp de două săptămâni, înainte de a crește doza la 40 mg de două ori pe zi.

Pentru a nu uita să luați YENTREVE, poate fi mai ușor să o luați la aceeași oră în fiecare zi.

Nu încetați să mai luați YENTREVE sau să vă schimbați doza fără să fi discutat cu medicul curant. Tratarea corectă a afecțiunii dumneavoastră este importantă pentru a vă ajuta să vă faceți mai bine. Dacă nu este tratată, starea dumneavoastră nu va dispărea și poate deveni mai gravă și mai dificil de tratat.

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din YENTREVE**

Anunțați imediat medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă ați luat mai mult decât cantitatea de YENTREVE prescrisă de medic. Simptomele de supradozaj includ somnolență, comă, sindrom serotoninergic (o afecțiune rară care poate determina senzație intensă de fericire, amețeală, scăderea îndemânării, neliniște, senzația că „ești beat”, febră, transpirații sau rigiditate musculară), convulsii, vărsături și bătăi rapide ale inimii

#### **Dacă uitați să luați YENTREVE**

Dacă ați omis o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți. Totuși, dacă este timpul pentru doza următoare, nu mai luați doza omisă și luați o singură doză, ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza pe care ați uitat-o. Nu luați mai mult decât cantitatea zilnică de YENTREVE care v-a fost prescrisă.

#### **Dacă încetați să luați YENTREVE**

NU încetați să luați capsulele fără avizul medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine. Dacă medicul consideră că nu mai aveți nevoie de YENTREVE, vă va cere să reduceți doza pe parcursul a cel puțin 2 săptămâni înainte de a înceta cu totul tratamentul.

Unele pacienți care încetează brusc să mai utilizeze YENTREVE după mai mult de 1 săptămână de tratament, au avut simptome ca de exemplu:

- amețeli, senzație de înțepături/furnicături sau senzații asemănătoare șocurilor electrice (în special la nivelul capului), tulburări ale somnului (vise neobișnuit de intense, coșmaruri sau insomnie), oboseală, somnolență, stare de neliniște sau agitație, stare de anxietate, greață sau vărsături, tremurături (tremor), dureri de cap, dureri la nivelul mușchilor, stare de iritabilitate, diaree, transpirație excesivă sau amețeli.

De obicei aceste simptome nu sunt grave și dispar în câteva zile, dar dacă aveți simptome care vă deranjează, trebuie să cereți sfatul medicului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate determina reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. În mod normal, aceste reacții sunt ușoare până la moderate și adesea dispar după câteva săptămâni.

#### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- greață (senzație de rău), gură uscată, constipație
- stare de oboseală

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- lipsa poftei de mâncare
- tulburări ale somnului, stare de agitație, dorință sexuală mai mică, anxietate, dificultate la adormire
- dureri de cap, amețeli, senzație de lipsă de energie, somnolență, tremor sau lipsă de sensibilitate, incluzând senzație de amețeală sau înțepături la nivelul pielii
- vedere neclară
- senzație de amețeală, sau “rotire”(vertij)
- creșterea tensiunii arteriale, înroșirea feței
- diaree, durere de stomac, vărsături (stare de rău), senzație de arsură în capul pieptului sau indigestie
- hipersudorație
- slăbiciune, tremurături

### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- inflamația gâtului ce poate cauza voce răgușită
- reacții alergice
- scăderea activității glandei tiroide ce poate determina oboseală sau creștere în greutate
- deshidratare
- scrâșnit din dinți, senzație de dezorientare, lipsă de motivație, dificultate sau eșec în atingerea orgasmului, vise neobișnuite
- stare de nervozitate, tulburări ale atenției, percepția unui gust diferit de cel obișnuit, somn neodihnit ,
- mărirea pupilelor (centrul de culoare închisă al ochiului) sau tulburări ale vederii, senzație de ochi uscat
- tinitus (perceperea de sunete în ureche atunci când nu există nici un sunet extern), dureri de urechi
- senzația că inima bate puternic în piept, bătăi rapide și/sau neregulate ale inimii
- căscat mai des
- vărsătură cu sânge sau scaune negre, lucioase, gastroenterită, inflamația gurii, eructații, dificultate la înghițire, emisii frecvente de gaze, respirație urât mirositoare
- inflamație a ficatului, care poate să producă dureri abdominale, oboseală și colorarea pielii în galben
- erupții cutanate (cu mâncărime), transpirații în cursul nopții, urticarie, transpirații reci, tendință crescută de a face vânătăi
- dureri musculare, tensiune musculară sau spasme musculare, contracția mușchilor mandibulei
- dificultate la începutul urinării, durere la urinat, nevoia de a urina în timpul nopții, urinare frecventă sau miros anormal al urinei
- sângerări vaginale anormale, simptome specifice menopauzei
- durere în piept, senzație de cald/rece, senzație de sete
- scădere sau creștere în greutate
- Yentreve poate provoca efecte de care să nu vă dați seama precum creșterea valorilor din sânge a concentrației enzimelor ficatului sau a potasiului, creatinfosfokinazei, sucrozăului sau colesterolului

### **Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- reacție alergică gravă care determină respirație dificilă sau amețeli cu umflarea limbii sau a buzelor
- scăderea cantității de sodiu din sânge (în special la persoanele în vârstă). Simptomele constau în senzație de amețală, slăbiciune, confuzie somnolență sau senzație de oboseală extremă, greață sau vărsături .Simptome mai severe sunt leșinul, convulsiile sau căderi, sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
- comportament suicidar, gânduri de sinucidere, episod maniacal (agitație, multe gânduri în același timp și nevoie scăzută de somn), halucinații, manifestări de agresivitate și furie
- „sindrom serotoninergic” (o afecțiune rară care poate determina senzație intensă de fericire, amețală, scăderea îndemânării, neliniște, senzația de ebrietate, febră, transpirații sau rigiditate musculară), convulsii, fasciculații musculare
- mișcări musculare involuntare sindromul picioarelor fără repaus tensiune crescută în interiorul ochiului (glaucom)
- amețală, senzație de cap ușor, leșin la ridicarea prea rapidă în picioare, senzație de rece la degetele mâinilor și sau picioarelor
- senzație de constricție a gâtului sau sângerări de la nivelul nasului
- tuse, respirație șuierătoare și dificultăți la respirație care pot fi însoțite de creșterea temperaturii
- sânge roșu în scaun, inflamația intestinului gros (ce determină diaree)
- insuficiență hepatică, culoare galbenă a pielii (icter),
- sindrom Stevens-Johnson (afecțiune gravă cu apariția de vezicule pe piele, în gură, la nivelul ochilor și a zonei genitale), reacție alergică gravă care provoacă umflarea feței sau a gâtului (angioedem), sensibilitate la soare
- fasciculații musculare

- greutate la urinat sau incapacitate de a urina, nevoia de a urina mai des decât de obicei sau scăderea fluxului de urină
- cicluri anormale, inclusiv cicluri cu sângerări abundente, neregulate, dureroase, mai puțin obișnuit, cicluri ușoare sau absente, secreție lactată anormală
- sângerări vaginale importante, imediat după naștere (hemoragii postpartum)
- căderi (mai ales la vârstnici), mers anormal

#### **Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)**

- inflamația vaselor de sânge de la nivelul pielii (vasculită cutanată)

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează YENTREVE**

#### **Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.**

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține YENTREVE**

Substanța **activă** este duloxetina.

Fiecare capsulă conține 20 sau 40 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**Celelalte** componente sunt:

*Conținutul capsulei:* hipromeloză, acetat succinat de hipromeloză, sucroză, sfere de sucroză, talc, dioxid de titan (E171), trietil citrat.

*(vezi partea finală a pct. 2 pentru informații suplimentare referitoare la sucroză)*

*Învelișul capsulei:* gelatină, lauril sulfat de sodiu, dioxid de titan (E171), indigo carmin (E132), oxid roșu de fer și oxid galben de fer, cerneală neagră comestibilă.

*Cerneala comestibilă:* oxid negru de fer-sintetic (E172), propilenglicol, șelac.

#### **Cum arată YENTREVE și conținutul ambalajului**

YENTREVE este o capsulă gastrorezistentă

Fiecare capsulă de YENTREVE conține granule sferice de substanță activă cu înveliș care le protejează de acidul din stomac.

YENTREVE este disponibil în 2 concentrații: 20 și 40 mg.

Capsula de 40 mg are corp portocaliu opac imprimat cu '40 mg' și capac albastru opac, imprimat cu '9545'.

Capsula de 20 mg are corp albastru opac imprimat cu '20 mg' și capac albastru opac, imprimat cu '9544'.

YENTREVE 40 mg este disponibil în cutii cu 28, 56, 98, 140 și 196 (2 x 98) capsule.  
YENTREVE 20 mg este disponibilă în cutii cu 28, 56 și 98 capsule.

Este posibil să nu fie comercializate toate mărimile de ambalaje.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

*Deținătorul autorizației de punere pe piață:* Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda.

*Producătorul:* Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30,28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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**

Laboratorios Dr. Esteve, S.A.  
Tel: + 34 93 446 60 00

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

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

#### **Ireland**

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

#### **Slovenija**

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



**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Quintiles Commercial Italia srl  
Tel: + 39-02-957941

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (<http://www.ema.europa.eu/>).