

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

YENTREVE 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky.

YENTREVE 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### YENTREVE 20 mg

Jedna tobolka obsahuje 20 mg duloxetinu (jako duloxetin-hydrochlorid).

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka může obsahovat až 37 mg sacharózy.

### YENTREVE 40 mg

Jedna tobolka obsahuje 40 mg duloxetinu (jako duloxetin-hydrochlorid).

### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka může obsahovat až 74 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

YENTREVE 20 mg

Neprůhledné, modré tělo tobolky s potiskem '20 mg', neprůhledné, modré víčko tobolky s potiskem '9544'.

YENTREVE 40 mg

Neprůhledné, oranžové tělo tobolky s potiskem '40 mg', neprůhledné, modré víčko tobolky s potiskem '9545'.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

YENTREVE je určen k terapii středně závažného až závažného mimovolného úniku moči u žen – tzv. stresové inkontinence moči (Stress Urinary Incontinence – SUI).

Přípravek YENTREVE je indikován k léčbě dospělých.

Další informace viz bod 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučené dávkování YENTREVE je 40 mg dvakrát denně bez závislosti na jídle. Po 2 až 4 týdnech léčby by se měl znovu hodnotit stav pacientky pro stanovení prospěšnosti a tolerance léčby. U některých pacientek může být prospěšné zahájit léčbu dávkou 20 mg dvakrát denně po dobu dvou týdnů a poté ji zvýšit na doporučenou dávku 40 mg dvakrát denně. Stupňování dávky může snížit, i když ne eliminovat, riziko nevolnosti a závratí.

K potvrzení účinnosti dávky přípravku YENTREVE 20 mg dvakrát denně jsou ovšem k dispozici pouze omezené údaje.

Účinnost YENTREVE nebyla hodnocena v placebem kontrolovaných studiích delších než tři měsíce. Prospěšnost léčby by měla být posuzována v pravidelných intervalech.

Kombinace podávání YENTREVE a cvičení svalů pánevního dna (pelvic floor muscle training – PFMT) může být efektivnější než použití těchto typů léčby samostatně. Doporučuje se tedy věnovat pozornost současnému PFMT.

#### *Porucha funkce jater*

YENTREVE se nesmí používat u žen s onemocněním jater, které vede k poruše jaterních funkcí (viz bod 4.3 a 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientek s lehkou až střední poruchou renálních funkcí není třeba upravovat dávkování (clearance kreatininu od 30 do 80 ml/min). Přípravek YENTREVE nesmí užívat pacientky s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min, viz bod 4.3).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě stresové inkontinence moči poruchy nebyla studována. K dispozici nejsou žádné údaje.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### *Starší pacienti*

U starších pacientek je při terapii třeba opatrnosti.

##### *Ukončení léčby*

Léčba nemá být ukončena náhle. Při ukončování terapie přípravkem YENTREVE má být dávka snižována postupně v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko možných příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo po ukončení léčby objeví netolerované symptomy, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař ve snižování dávky dále pokračovat, ale pomalejším tempem.

##### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Onemocnění jater způsobující poruchu jaterních funkcí (viz bod 5.2).

YENTREVE se nesmí podávat v kombinaci s neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy - IMAO (viz bod 4.5).

YENTREVE se nesmí používat v kombinaci s inhibitory CYP1A2, jako je fluvoxamin, ciprofloxacin nebo enoxacin vzhledem k tomu, že tato kombinace má za následek zvýšení plazmatických hladin duloxetinu (viz bod 4.5).

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 4.4).

Zahájení léčby přípravkem YENTREVE je kontraindikováno u pacientek s nekontrolovanou hypertenzí, protože může vystavit tyto pacientky potenciálnímu riziku hypertenzní krize (viz bod 4.4 a 4.8).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### *Mánie a epileptické záchvaty*

YENTREVE je třeba podávat s opatrností pacientkám s anamnézou mánie, bipolární poruchy a/nebo epileptických záchvatů.

##### *Serotoninový syndrom/ neuroleptický maligní syndrom*

Stejně jako u ostatních serotoninergních látek se, může při léčbě duloxetinem, vyskytnout serotoninový syndrom nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS), potenciálně život ohrožující stav, zvláště při současném užívání dalších serotoninergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů), látek, které narušují serotoninový metabolismus, jako jsou IMAO, nebo antipsychotik a dalších antagonistů dopaminu, které mohou ovlivňovat serotoninergní neurotransmitterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Príznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, nestabilní krevní tlak, hypertermii), neuromuskulární poruchy (např. hyperreflexii, poruchu koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem). Serotoninový syndrom ve své nejzávažnější formě může připomínat NMS, který zahrnuje hypertermii, svalovou rigiditu, zvýšené hladiny sérové kreatinkinázy, autonomní nestabilitu s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí a změnami duševního stavu.

Je-li současné užívání duloxetinu a dalších serotoninergních látek/ neuroleptik, které mohou ovlivňovat serotoninergní a/nebo dopaminergní neurotransmitterové systémy, klinicky opodstatněné, doporučuje se pečlivé sledování pacienta, zejména na začátku léčby a při zvyšování dávek.

##### *Třezalka tečkovaná*

K nežádoucím účinkům může častěji docházet při současném užití přípravku YENTREVE a přípravků z rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

##### *Mydriáza*

Ve spojení s užíváním duloxetinu byla popisována mydriáza, je proto zapotřebí opatrnosti při podávání přípravku pacientkám se zvýšeným nitroočním tlakem nebo s rizikem akutního glaukomu s úzkým úhlem.

##### *Krevní tlak a srdeční frekvence*

U některých pacientek bylo podávání duloxetinu spojeno se zvýšením krevního tlaku a klinicky významnou hypertenzí. Může to být způsobeno noradrenergním účinkem duloxetinu. Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy hypertenzní krize, zvláště u pacientek s preexistující hypertenzí. U pacientek se známou hypertenzí a/nebo jiným kardiálním onemocněním se proto doporučuje monitorovat krevní tlak, obzvláště v průběhu prvního měsíce léčby. U pacientek, u kterých by jejich zdravotní stav mohl být ohrožen zrychlenou srdeční frekvencí nebo zvýšeným krevním tlakem, se má duloxetin používat se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je také zapotřebí, pokud je duloxetin užíván společně s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho metabolismus (viz bod 4.5). U pacientek, u kterých se při užívání duloxetinu projevilo setrvalé zvýšení krevního tlaku, má být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientek s nekontrolovanou hypertenzí se léčba duloxetinem nesmí zahájit (viz bod 4.3).

##### *Porucha funkce ledvin*

U dialyzovaných pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) se vyskytují zvýšené plazmatické hladiny duloxetinu. U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin viz bod 4.3. Terapie pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin viz bod 4.2.

##### *Krvácení*

Při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI) včetně duloxetinu, byly zaznamenány krvácivé projevy, jako je ekchymóza, purpura a gastrointestinální krvácení. Duloxetin může zvýšit riziko poporodního krvácení (viz bod 4.6). Dbát opatrnosti je třeba u pacientek, které používají

antikoagulancia a/nebo léky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou), a také u pacientek náchylných ke krvácení).

#### *Vysazení léčby*

Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště jestliže je léčba přerušena náhle (viz bod 4.8). V klinické studii se při náhlém ukončení léčby objevily nežádoucí účinky přibližně u 44 % pacientek léčených přípravkem YENTREVE a 24 % pacientek léčených placebem.

Riziko příznaků z vysazení, pozorované u SSRI a SNRI, může být závislé na různých faktorech zahrnujících délku léčby, dávku a rychlost redukce dávky. Nejčastěji hlášené účinky jsou vyjmenovány v bodu 4.8. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientek však mohou být vážnější. Obvykle se objevují v průběhu prvních několika dnů po ukončení léčby, velmi vzácně ovšem byly tyto účinky popsány i u pacientek, které neúmyslně zapoměly užít dávku. Obecně tyto účinky samy mizí v průběhu 2 týdnů, ačkoliv u některých jednotlivců může být jejich trvání prodlouženo (2-3 měsíce nebo více). Při ukončování léčby se proto doporučuje snižovat dávku duloxetinu postupně v průběhu nejméně dvou týdnů podle potřeb pacientky (viz bod 4.2).

#### *Hyponatremie*

Při podávání přípravku YENTREVE byla hlášena hyponatremie, včetně případů s nižší hladinou sodíku než 110 mmol/l. Hyponatremie může být způsobena syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů hyponatremie byla hlášena u starších pacientů, obzvláště při současném výskytu porušené rovnováhy tekutin anebo při predispozici k ní. Opatrnosti je zapotřebí u pacientek se zvýšeným rizikem vzniku hyponatremie, jako jsou starší pacientky, pacientky s cirhózou nebo dehydratované pacientky nebo pacientky léčené diuretiky.

#### *Deprese, sebevražedné myšlenky a chování*

Ačkoliv přípravek YENTREVE není indikován k léčbě deprese, jeho léčivá látka duloxetin existuje také jako antidepresivum. Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k výrazné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Zvýšené riziko sebevraždy v časném stadiu zotavování je všeobecnou klinickou zkušeností. U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání a u pacientů vykazujících významný stupeň sebevražedných úvah před zahájením léčby je vyšší riziko výskytu sebevražedných úvah nebo sebevražedného chování. Tito pacienti by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických hodnocení použití antidepresiv u psychiatrických onemocnění prokázala mírné zvýšení rizika sebevražedného chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších 25 let.

Při léčbě duloxetinem nebo krátce po jeho vysazení byly popsány případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.8). Lékaři by měli pacientům umožnit kdykoliv se svěřit s úzkostnými nebo depresivními myšlenkami, pocity a náladami. Pokud se v průběhu léčby přípravkem YENTREVE u pacientky rozvinou příznaky agitovanosti nebo deprese, je doporučeno vyhledat odbornou lékařskou pomoc specialisty, neboť deprese je závažný zdravotní problém. Jestliže je rozhodnuto zahájit antidepresivní medikaci, je doporučeno postupně vysazení přípravku YENTREVE (viz bod 4.2).

#### *Použití u dětí a dospívajících do 18 let*

Přípravek YENTREVE se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (sebevražedné pokusy, sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (především agresivita, opoziční chování a hněv), byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy, v porovnání s těmi, léčenými placebem. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků suicidálního chování. Mimo to údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj nejsou k dispozici.

### *Léčivé přípravky obsahující duloxetin*

Duloxetin se používá pod různými obchodními názvy ve více indikacích (léčba diabetické neuropatické bolesti, depresivní porucha, generalizovaná úzkostná porucha a stresová močová inkontinence). Je nutné se vyvarovat užívání více než jednoho z těchto přípravků současně.

### *Hepatitida/ zvýšení hladiny jaterních enzymů*

Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy poškození jater, včetně závažného zvýšení hladiny jaterních enzymů (>10násobek horní hranice normy), hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8). Většina z nich se objevila v průběhu prvních měsíců léčby. Charakter poškození jater byl převážně hepatocelulární. Duloxetin má být podáván s opatrností u pacientek léčených dalšími léčivými přípravky spojovanými s poškozením jater.

### *Akatizie/psychomotorický neklid*

Použití duloxetinu bylo spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat, spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. Nejpravděpodobnější výskyt těchto účinků je v průběhu prvních několika týdnů léčby. U pacientek s těmito příznaky může být další zvyšování dávky škodlivé.

### *Sexuální dysfunkce*

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

### *Sacharóza*

YENTREVE enterosolventní tvrdé tobolky obsahují sacharózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo i sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

*Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO):* vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu se duloxetin nesmí podávat současně s neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo v období minimálně 14 dní po ukončení léčby IMAO. Vzhledem k plazmatickému poločasu duloxetinu se doporučuje minimálně pětidenní odstup od vysazení YENTREVE do zahájení terapie IMAO (viz bod 4.3).

Současné užívání přípravku YENTREVE se selektivními reverzibilními IMAO, jako je moklobemid se nedoporučuje (viz bod 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní IMAO a pacientům léčeným přípravkem Yentreve se nemá podávat (viz bod 4.4).

*Inhibitory CYP 1A2:* vzhledem k tomu, že CYP1A2 je zapojen do metabolismu duloxetinu, současné podávání duloxetinu se silnými inhibitory CYP1A2 pravděpodobně zvyšuje koncentraci duloxetinu. Fluvoxamin (100 mg jedenkrát denně) – silný inhibitor CYP1A2 – snížil zdánlivou plazmatickou clearance duloxetinu asi o 77 % a hodnotu AUC<sub>0-t</sub> zvýšil 6násobně. Proto se přípravek YENTREVE nesmí podávat v kombinaci se silnými inhibitory CYP1A2, jakým je fluvoxamin (viz bod 4.3).

*Léky ovlivňující CNS:* riziko při podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsanych v tomto bodě. Opatrnost se doporučuje při podávání přípravku YENTREVE v kombinaci s jinými centrálně působícími léky a látkami včetně alkoholu a sedativních přípravků (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

*Serotonergní látky:* serotoninový syndrom byl vzácně popsán u pacientů užívajících SSRI/SNRI společně se serotonergními látkami. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek YENTREVE podáván v kombinaci se serotonergními látkami jako jsou SSRI, SRNI, tricyklická antidepresiva jako klomipramin nebo amitriptylin, IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), nebo triptany, tramadol, pethidin a tryptofan (viz bod 4.4).

*Účinky duloxetinu na jiné léčivé přípravky*

*Léky metabolizované CYP1A2:* farmakokinetika theofylinu, substrátu CYP1A2, nebyla významně ovlivněna současným podáním duloxetinu (60 mg dvakrát denně).

*Léky metabolizované CYP2D6:* duloxetin je středně silný inhibitor CYP2D6. Jestliže byl duloxetin podáván v dávce 60 mg dvakrát denně s jednorázovou dávkou desipraminu, který je substrátem CYP2D6, hodnota AUC desipraminu vzrostla trojnásobně. Současné podávání duloxetinu (40 mg dvakrát denně) zvyšuje AUC tolterodinu v ustáleném stavu (2 mg dvakrát denně) o 71 %, ale neovlivňuje farmakokinetiku jeho aktivního 5-hydroxy-metabolitu, a úprava dávky není nutná. Opatrnosti je zapotřebí při podávání duloxetinu v kombinaci s přípravky metabolizovanými převážně CYP2D6 (risperidon, tricyklická antidepresiva jako jsou nortriptylin, amitriptylin a imipramin), zejména mají-li úzký terapeutický index (např. flekainid, propafenon a metoprolol).

*Perorální kontraceptiva a další steroidní přípravky:* výsledky *in vitro* studií prokazují, že duloxetin neindukuje katalytickou aktivitu CYP3A. Specifické *in vivo* studie lékových interakcí nebyly provedeny.

*Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů:* vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení, které je přisuzováno farmakodynamické interakci, má být duloxetin podáván společně s perorálními antikoagulanci nebo inhibitory agregace trombocytů se zvýšenou opatrností. Mimo to, při současném podávání duloxetinu pacientům léčeným warfarinem byly hlášeny zvýšené hodnoty INR. Současné podávání duloxetinu společně s warfarinem (v rovnovážném stavu) zdravým dobrovolníkům v rámci farmakologické klinické studie však nemělo za následek klinicky významné změny INR oproti počátečním hodnotám nebo změny farmakokinetiky R- nebo S-warfarinu.

*Účinky ostatních léčivých přípravků na duloxetin*

*Antacida a H<sub>2</sub> - antagonisté:* současné podání YENTREVE s antacidou obsahujícími sloučeniny hliníku a hořčíku nebo s famotidinem nemělo významný vliv na rychlost nebo míru absorpce duloxetinu při perorálním podání dávky 40 mg

*Induktory CYP1A2:* analýzy populačních farmakokinetických studií prokázaly, že kuřáci mají téměř o 50% nižší plazmatické hladiny duloxetinu ve srovnání s nekuřáky.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Fertilita

Duloxetin neměl ve studiích na zvířatech žádný účinek na samčí plodnost a účinky u samic byly pozorovatelné až u dávek, které byly pro matku toxické.

### Těhotenství

Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu při systémové expozici duloxetinu (AUC) nižší, než je maximální expozice při klinických dávkách (viz bod 5.3).

Dvě velké observační studie (jedna z USA zahrnující 2 500 pacientek vystavených duloxetinu během prvního trimestru a jedna z EU zahrnující 1 500 pacientek vystavených duloxetinu během prvního trimestru) nenaznačují celkové zvýšené riziko závažných vrozených vad. Analýza specifických malformací, jako jsou srdeční malformace, poskytla neprůkazné výsledky.

Ve studii v EU byla expozice matek duloxetinu v pozdních stádiích těhotenství (kdykoliv od 20. týdne gestačního věku do porodu) spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu (méně než 2násobně, což odpovídá přibližně 6 předčasným porodům navíc na 100 žen léčených duloxetinem v pozdním

těhotenství). Většina se vyskytla mezi 35. a 36. týdnem těhotenství. Toto spojení nebylo pozorováno ve studii v USA.

Observační údaje ze studie v USA prokázaly zvýšené riziko (méně než 2násobně) poporodního krvácení po expozici duloxetinu během posledního měsíce před porodem.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly prováděny studie zkoumající souvislost mezi léčbou SNRI a rizikem vzniku PPHN, nelze vzhledem k podobnému mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) toto riziko vyloučit.

Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se symptomy z vysazení mohou vyskytnout u novorozence v případě, že jeho matka před porodem užívala duloxetin. Symptomy z vysazení vyskytující se u duloxetinu mohou zahrnovat hypotonii, třes, neklid, potíže s příjmem potravy, dechovou tíseň a křeče. Většina případů se vyskytla při narození nebo během několika dní po porodu.

Přípravek YENTREVE by se měl během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky mají být informovány, aby v případě, že během léčby otěhotní nebo plánují otěhotnět, tuto skutečnost oznámily svému lékaři.

#### Kojení

Na základě studie 6 pacientek v laktaci, které nekojily své děti, bylo zjištěno, že duloxetin je velmi slabě vylučován do mateřského mléka. Odhadovaná denní dávka pro dítě v přepočtu na mg/kg je přibližně 0,14 % matčiny dávky (viz bod 5.2). Jelikož bezpečnost podávání duloxetinu u kojenců není známa, přípravek YENTREVE je v období kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Užití přípravku YENTREVE může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti mají být poučeni, aby se v případě, pokud se u nich vyskytnou sedace nebo závratě, vyvarovali potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení nebo obsluha strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *a. Souhrn bezpečnostního profilu*

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky u pacientek léčených YENTREVE v klinických studiích SUI a jiných poruch funkce dolních močových cest byly nauzea, sucho v ústech, únava a zácpa. Analýza dat čtyř 12týdenních, placebem kontrolovaných klinických hodnocení u pacientek se SUI zahrnujících 958 pacientek léčených duloxetinem a 955 pacientek léčených placebem ukázala, že uváděné nežádoucí účinky se typicky objevovaly v prvním týdnu léčby. Většinou však byly tyto nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky pouze mírné až středně závažné a vymizely během 30 dní od jejich vzniku (např. nauzea).

##### *b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků*

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem kontrolovaných klinických studiích.

##### Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Hodnocení četnosti výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$  a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Velmi časté                         | Časté   | Méně časté   | Vzácné  | Velmi vzácné | Není známo   |
|-------------------------------------|---|--|---|--------------|--|
| <i>Infekce a infestace</i>          |   |  |   |              |  |
|                                     |   | Laryngitida  |   |              |  |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>   |   |  |   |              |  |
|                                     |   | Hypersenzitivita   | Anafylaktická reakce  |              |  |
| <i>Endokrinní poruchy</i>           |   |  |   |              |  |
|                                     |   | Hypotyreóza  |   |              |  |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i> |   |  |   |              |  |
|                                     | Snížená chuť k jídlu  | Dehydratace  | Hyperglykémie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)<br>Hyponatremie<br>SIADH <sup>6</sup>   |              |  |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>        |   |  |   |              |  |
|                                     | Insomnie<br>Agitovanost<br>Snížení libida<br>Úzkost<br>Poruchy spánku   | Skřípání zubů<br>Dezorientace<br>Apatie<br>Abnormální orgasmus<br>Abnormální sny | Sebevražedné chování <sup>5,6</sup><br>Sebevražedné myšlenky <sup>5,7</sup><br>Mánie <sup>6</sup><br>Halucinace<br>Agresivita a hněv <sup>4,6</sup>   |              |  |
| <i>Poruchy nervového systému</i>    |   |  |   |              |  |
|                                     | Bolest hlavy<br>Závratě<br>Letargie<br>Somnolence<br>Třes<br>Parestézie | Nervozita<br>Porucha pozornosti<br>Porucha chuti<br>Špatná kvalita spánku        | Serotoninový syndrom <sup>6</sup><br>Konvulze <sup>1,6</sup><br>Myoklonus<br>Akatizie <sup>6</sup><br>Psychomotorický neklid <sup>6</sup><br>Extrapyramidové symptomy <sup>6</sup><br>Diskineze<br>Syndrom neklidných nohou |              |  |
| <i>Poruchy oka</i>                  |   |  |   |              |  |
|                                     | Rozmazané vidění  | Mydriáza<br>Zhoršení zraku<br>Suché oko  | Glaukom   |              |  |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i>     |   |  |   |              |  |
|                                     | Vertigo   | Tinitus <sup>1</sup><br>Bolest ucha  |   |              |  |
| <i>Srdeční poruchy</i>              |   |  |   |              |  |
|                                     |   | Palpitace<br>Tachykardie   | Supraventikulární arytmie, převážně fibrilace síní <sup>6</sup>   |              | Stresová kardiomyopatie (takotsubo kardiomyopatie) |

| Velmi časté  | Časté  | Méně časté  | Vzácné   | Velmi vzácné      | Není známo |
|--|--|---|--|-------------------|------------|
| <i>Cévní poruchy</i>                                       |  |   |  |                   |            |
|  | Hypertenze <sup>3,7</sup><br>Návaly horka        | Synkopa <sup>2</sup><br>Zvýšený krevní tlak <sup>3</sup>  | Hypertenzní krize <sup>3</sup><br>Ortostatická hypotenze <sup>2</sup><br>Pocit chladu na periferii                       |                   |            |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>          |  |   |  |                   |            |
|  |  | Zívání  | Stažení hrdla<br>Krvácení z nosu<br>Intersticiální plicní onemocnění <sup>10</sup><br>Eozinofilní pneumonie <sup>6</sup> |                   |            |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                          |  |   |  |                   |            |
| Nauzea<br>Sucho v ústech<br>Zácpa                          | Průjem<br>Bolest břicha<br>Zvracení<br>Dyspepsie | Gastrointestinální krvácení <sup>7</sup><br>Gastroenteritida<br>Stomatitida<br>Říhání<br>Gastritida<br>Dysfagie<br>Flatulence<br>Zápach z úst | Krev ve stolici<br>Mikroskopická kolitida <sup>9</sup>   |                   |            |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>                      |  |   |  |                   |            |
|  |  | Hepatitida <sup>3</sup><br>Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza)<br>Akutní poškození jater                         | Jaterní selhání <sup>6</sup><br>Žloutenka <sup>6</sup>   |                   |            |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>                        |  |   |  |                   |            |
|  | Zvýšené pocení                                   | Vyrážka<br>Noční pocení<br>Kopřivka<br>Kontaktní dermatitida<br>Studený pot<br>Zvýšený sklon k tvorbě modřin                                  | Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>6</sup><br>Angioneurotický edém <sup>6</sup><br>Fotosenzitivní reakce                   | Kožní vaskulitida |            |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i> |  |   |  |                   |            |
|  |  | Muskuloskeletální bolest<br>Napětí svalů<br>Svalová křeč<br>Trismus   | Záškuby svalů  |                   |            |

| Velmi časté                                      | Časté              | Méně časté   | Vzácné  | Velmi vzácné | Není známo |
|--|--------------------|--|---|--------------|------------|
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>            |                    |  |   |              |            |
|  |                    | Močení s opožděným startem<br>Dysurie<br>Nykturie<br>Časté močení<br>Abnormální pach moči  | Retence moči <sup>6</sup><br>Polyurie<br>Snížení průtoku moči                             |              |            |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>      |                    |  |   |              |            |
|  |                    | Gynekologické krvácení<br>Menopauzální symptomy  | Porucha menstruace<br>Galaktorea<br>Hyperprolaktinemie<br>Poporodní krvácení <sup>6</sup> |              |            |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> |                    |  |   |              |            |
| Únava  | Slabost<br>Zimnice | Bolest na hrudi <sup>7</sup><br>Pády <sup>8</sup><br>Divné pocity<br>Pocit chladu<br>Žízeň<br>Malátnost<br>Pocit horka                     | Porucha stoje   |              |            |
| <i>Vyšetření</i>                                 |                    |  |   |              |            |
|  |                    | Pokles tělesné hmotnosti<br>Vzestup tělesné hmotnosti<br>Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi<br>Zvýšení hladiny kreatin fosfokinázy v krvi | Zvýšení hladiny draslíku v krvi   |              |            |

<sup>1</sup> Případy konvulzí a případy tinitu byly hlášeny také po ukončení léčby.

<sup>2</sup> Případy ortostatické hypotenze a synkopy byly hlášeny hlavně na začátku léčby.

<sup>3</sup> Viz bod 4.4.

<sup>4</sup> Byly hlášeny případy výskytu agresivity a hněvu zejména krátce po zahájení nebo po ukončení této léčby.

<sup>5</sup> V průběhu léčby duloxetinem nebo krátce po ukončení této léčby byly hlášeny případy výskytu suicidálních myšlenek a suicidálního chování (viz bod 4.4).

<sup>6</sup> Odhadovaná četnost je založena na nežádoucích účincích nahlášených po uvedení přípravku na trh, nikoli na pozorováních v rámci klinických studií kontrolovaných placebem.

<sup>7</sup> Není statisticky významný rozdíl oproti placebu.

<sup>8</sup> Pády byly častější u starších osob ( $\geq 65$ let).

<sup>9</sup> Odhadovaná četnost je založena na údajích ze všech klinických studií.

<sup>10</sup> Odhadovaná četnost je založena na klinických studiích kontrolovaných placebem.

### c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení podávání duloxetinu (zvláště je-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášené příznaky jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie nebo pocitů podobných elektrickému šoku, zvláště v hlavě), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů) únava,

somnolence, agitovanost nebo úzkost, nauzea anebo zvracení, třes, bolest hlavy, myalgie, podrážděnost, průjem, zvýšené pocení a závrať.

Obecně u SSRI a SNRI platí, že tyto účinky bývají mírné až středně závažné a samy mizí, nicméně u některých pacientek mohou být závažné nebo déletrvající. Při ukončování léčby duloxetinem se proto doporučuje snižovat dávku postupně (viz bod 4.2 a 4.4).

Interval QT s korekcí na srdeční frekvenci u pacientů léčených duloxetinem se nelišil od intervalu, který byl stanoven u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Žádné klinicky signifikantní rozdíly nebyly pozorovány u intervalů QT, PR, QRS a QTcB mezi skupinami pacientů léčených duloxetinem a placebem.

Ve dvanáctém týdnu akutní fáze tří klinických studií duloxetinu u pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí bylo pozorováno malé, ale statisticky významné zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA<sub>1c</sub> byly stabilní v obou skupinách pacientů léčených duloxetinem i placebem. V pokračovací fázi těchto studií, trvající až 52 týdnů, došlo ve skupině duloxetinu i skupině běžné péče ke zvýšení hodnot HbA<sub>1c</sub>, ale průměrné zvýšení ve skupině pacientů léčených duloxetinem bylo o 0,3% větší. Ve skupině pacientů léčených duloxetinem došlo také k malému zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno a hladiny celkového cholesterolu, zatímco u skupiny s běžnou péčí laboratorní testy vykazaly mírný pokles těchto hodnot.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny případy předávkování samotným duloxetinem nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, dávkami 5400 mg. Došlo k několika fatálním případům, převážně při kombinovaném předávkování, ale také při předávkování samotným duloxetinem v dávce přibližně 1000 mg. Znamky a příznaky předávkování (při podávání duloxetinu samotného nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky) zahrnovaly somnolenci, kóma, serotoninový syndrom, epileptický záchvat, zvracení a tachykardii.

Specifické antidotum duloxetinu není známo, ale jestliže dojde k serotoninovému syndromu, měla by být zvážena specifická léčba (podání cyproheptadinu a/nebo kontrola tělesné teploty). Při předávkování je třeba zajistit volné dýchací cesty, monitorovat vitální funkce a srdeční činnost s příslušnými symptomatickými a podpůrnými opatřeními. Výplach žaludku může být účinný, je-li proveden krátce po požití léku nebo u symptomatických pacientů. Použití aktivního uhlí může snížit absorpci. Duloxetin má rozsáhlý distribuční objem a nelze proto předpokládat přínos forsírované diurézy, hemoperfuze nebo plazmaferézy.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva. ATC kód: N06AX21

#### *Mechanismus účinku*

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NE). Slabě inhibuje zpětné vychytávání dopaminu bez jakékoli signifikantní afinity k histaminergním, dopaminergním, cholinergním a adrenergním receptorům.

### *Farmakodynamické účinky*

Ve studiích na zvířatech vede zvýšení hladin 5-HT a NE v sakrální míše ke zvýšení tonu uretry zesílenou stimulací příčně pruhovaného svalstva svěrače uretry pudendálními nervy, která se projevuje pouze během plnicí fáze mikčního cyklu. U žen je předpokládán podobný mechanismus, vedoucí k silnějšímu uzavěru uretry v průběhu zadržování moči při fyzickém stresu, který by mohl vysvětlovat účinnost duloxetinu v terapii žen se SUI.

### *Klinická účinnost a bezpečnost*

Účinnost duloxetinu podávaného v dávce 40 mg dvakrát denně v léčbě SUI byla stanovena ve čtyřech dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studiích, v rámci kterých bylo z 1913 žen se SUI (ve věku od 22 do 83 let) randomizováno 958 pacientek k léčbě duloxetinem a 955 k užívání placeba. Hlavními měřítky účinnosti byly frekvence epizod inkontinence (*Incontinence Episode Frequency - IEF*) v denících, a skóre specifického dotazníku hodnotícího kvalitu života při inkontinenci (*Incontinence Specific Quality of Life Questionnaire - I-QOL*).

*Frekvence epizod inkontinence:* ve všech čtyřech studiích vykazovala skupina léčená duloxetinem 50%-ní nebo vyšší pokles střední hodnoty frekvence inkontinence (IEF) v porovnání s 33% změnou u placeba. Rozdíly byly pozorovány při každé návštěvě po 4 týdnech (duloxetin 54% a placebo 22%), 8 týdnech (duloxetin 52% a placebo 29%) a po 12 týdnech léčby (duloxetin 52% a placebo 33%).

V doplňující studii zahrnující pouze pacientky s těžkou SUI, byly všechny odpovědi na léčbu duloxetinem dosaženy během 2 týdnů.

Účinnost YENTREVE nebyla hodnocena v placebem kontrolovaných studiích delších než tři měsíce. Klinická prospěšnost užívání YENTREVE ve srovnání s placebem nebyla prokázána u žen s mírnou SUI, definovanou v randomizovaných studiích jako IEF < 14/týden. U těchto žen léčba YENTREVE patrně neposkytuje větší užitek než konzervativnější behaviorální intervence.

*Kvalita života (Incontinence Quality of Life- I-QOL):* Skóre dotazníku I-QOL bylo signifikantně zlepšeno ve skupině pacientek léčených duloxetinem ve srovnání se skupinou léčenou placebem. (zlepšení skóre 9,2 versus 5,9,  $p < 0,001$ ). Při hodnocení celkového zlepšení (PGI) významně vyšší počet žen léčených duloxetinem považoval projevy stresové inkontinence za léčbou zlepšené ve srovnání s ženami užívajícími placebo (64,6% versus 50,1%,  $p < 0,001$ ).

*YENTREVE a předešlé operace pro inkontinenci:* existují omezené údaje svědčící pro skutečnost, že prospěšnost užívání YENTREVE není snížena u pacientek trpících stresovou inkontinencí moči, které dříve podstoupily chirurgický zákrok.

*YENTREVE a cvičení svalů pánevního dna (Pelvic Floor Muscle Training – PFMT):* v průběhu 12týdenní zaslepené, randomizované kontrolované studie YENTREVE prokázal významnější pokles frekvence výskytu epizod inkontinence ve srovnání jak s placebem, tak se samotným PFMT. Kombinovaná léčba (duloxetin + PFMT) prokázala výraznější zlepšení jak v používání vložek, tak ve specifické kvalitě života, než léčba samotným YENTREVE nebo samotným PFMT.

### *Pediatrická populace*

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem YENTREVE u všech podskupin pediatrické populace v léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Duloxetin je podáván ve formě izolovaného enantiomeru. Je extenzivně metabolizován oxidačními enzymy (CYP1A2 a polymorfní CYP2D6) a následně konjugován. Farmakokinetika duloxetinu vykazuje mezi jednotlivými osobami rozsáhlou variabilitu (obecně 50 – 60 %), částečně závislou na pohlaví, věku, kouření a stavu komplexu CYP 2D6.

*Absorpce:* Duloxetin je po perorálním podání dobře vstřebáván s dosažením  $C_{max}$  za 6 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je od 32 % do 80 % (průměrně 50%; N=8 osob). Jídlo prodlužuje dobu dosažení maximální koncentrace z 6 na 10 hodin a okrajově snižuje rozsah absorpce (přibližně 11 %).

*Distribuce:* Duloxetin je u člověka přibližně z 96 % vázán na plazmatické proteiny. Váže se na albumin i na alfa-1 kyselý glykoprotein. Poškození ledvin nebo jater vazbu na bílkoviny neovlivňuje.

*Biotransformace:* Duloxetin je extenzivně metabolizován a jeho metabolity jsou vylučovány hlavně močí. CYP2D6 i CYP1A2 katalyzují vznik dvou hlavních metabolitů glukuronid-konjugátu 4-hydroxy duloxetinu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy,6-methoxy duloxetinu. Cirkulující metabolity duloxetinu jsou na podkladě *in vitro* studií považovány za farmakologicky inaktivní. Farmakokinetika duloxetinu u slabých metabolizátorů vzhledem k CYP2D6 nebyla zvláště zkoumána. Omezená data u těchto pacientů naznačují výskyt zvýšených plazmatických hladin duloxetinu.

*Eliminace:* Poločas eliminace duloxetinu se po perorálním podání pohybuje od 8 do 17 hodin (průměrně 12 h). Po intravenózním podání se plazmatická clearance duloxetinu pohybuje od 22 l/h do 46 l/h (průměrně 36 l/h). Zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu po perorálním podání se pohybuje od 33 do 261 l/h (průměrně 101 l/h).

### Zvláštní skupiny pacientů

*Pohlaví:* mezi muži a ženami byly zjištěny farmakokinetické rozdíly (zdánlivá clearance v plazmě je u žen přibližně o 50 % nižší). Z důvodu překrývání rozsahu clearance nejsou farmakokinetické rozdíly mezi pohlavími dostatečným důvodem k tomu, aby bylo ženám doporučeno užívat nižší dávky.

*Věk:* mezi mladšími a staršími ženami ( $\geq 65$  let) byly nalezeny rozdíly ve farmakokinetice přípravku (u starších je zvýšena AUC přibližně o 25% a plazmatický poločas prodloužen přibližně o 25%), avšak velikost těchto rozdílů není natolik významná, aby bylo nutné upravovat dávku.

*Porucha funkce ledvin:* dialyzované pacientky v terminální stadiu selhání ledvin (end stage renal disease – ESRD) měly dvojnásobně vyšší hodnoty  $C_{max}$  a AUC duloxetinu ve srovnání se zdravými jedinci. U pacientek s mírným nebo středním poškozením ledvin jsou o farmakokinetice duloxetinu k dispozici pouze omezené údaje.

*Porucha funkce jater:* středně závažné onemocnění jater (třída B Child-Pughovy klasifikace) ovlivňovalo farmakokinetiku duloxetinu. Zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu byla u těchto pacientek ve srovnání se zdravými jedinci o 79 % nižší, terminální poločas byl 2,3krát delší a AUC 3,7krát vyšší. U pacientek s lehkou nebo s těžkou jaterní insuficiencí nebyla farmakokinetika duloxetinu a jeho metabolitů studována.

*Kojící matky:* Dispozice duloxetinu byla studována u 6 žen v laktaci, v období nejdříve 12 týdnů po porodu. Duloxetin je detekovatelný v mateřském mléce, a ustálené koncentrace v mateřském mléce dosahují přibližně jedné čtvrtiny plazmatických koncentrací. Při dávce 40 mg dvakrát denně je množství duloxetinu v mateřském mléce přibližně 7  $\mu\text{g}/\text{den}$ . Laktace neovlivňuje farmakokinetiku duloxetinu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Duloxetin nevykázal ve standardním souboru testů genotoxicitu a v pokusech na potkanech nebyl kancerogenní. V játrech byly u potkanů v průběhu studií na kancerogenitu popsány vícejaderné buňky s absencí jiných histopatologických změn. Přesný mechanismus vzniku a klinický význam je neznámý. Myši samice, kterým byl duloxetin podáván po dobu 2 let, měly zvýšenou incidenci hepatocelulárních adenomů a karcinomů pouze při podávání vysokých dávek (144 mg/kg/den), tyto nádory byly ale považovány za sekundární následek indukce hepatálních mikrosomálních enzymů. Není známo, zda jsou výsledky studií na myších relevantní i pro lidi. Samice potkanů, kterým byl podáván duloxetin před a v průběhu páření a na počátku březosti v systémových dávkách

odpovídajících maximálním klinickým dávkám (AUC), měly nižší spotřebu potravy, pokles tělesné hmotnosti, poruchy estrálního cyklu, pokles v ukazatelích porodnosti živých mláďat, nižší přežití novorozených mláďat a jejich opožděný růst. Ve studii embryotoxicity u králíků byl pozorován vyšší výskyt kardiovaskulárních a skeletálních malformací při systémových dávkách odpovídajících maximálním klinickým dávkám (AUC). V jiné studii, testující vyšší dávky odlišné soli duloxetinu, nebyly malformace pozorovány. Ve studiích prenatalní a postnatalní toxicity u potkanů duloxetin indukoval nežádoucí účinky v chování u potomků při dávkách nižších než maximální klinická expozice (AUC).

Studie s juvenilními potkany zjistily přechodný neurobehaviorální účinek a významně sníženou tělesnou hmotnost a spotřebu jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u juvenilních potkanů podobný profilu u dospělých krys. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20mg/kg/den.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolek

hypromelóza  
acetát-sukcinát hypromelózy  
sacharóza  
zrněný cukr  
mastek  
oxid titaničitý (E171)  
triethyl-citrát

#### Tobolka

##### *YENTREVE 20 mg*

želatina  
natrium-lauryl-sulfát  
oxid titaničitý (E171)  
indigokarmín (E 132)  
černý inkoust

##### Černý inkoust:

černý oxid železitý (syntetický) (E172)  
propylenglykol  
šelak

##### *YENTREVE 40 mg*

želatina  
natrium-lauryl-sulfát  
oxid titaničitý (E 171)  
indigokarmín (E 132)  
červený oxid železitý (syntetický) (E172)  
žlutý oxid železitý (syntetický) (E172)  
černý inkoust

##### černý inkoust:

černý oxid železitý-(syntetický) (E172)  
propylenglykol  
šelak

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30° C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Polyvinylchloridový (PVC), polyethylenový (PE) a polychlorotrifluoroethylenový (PCTFE) blistr uzavřený hliníkovou folií.

YENTREVE 20 mg

Přípravek YENTREVE 20 mg je balen po 28, 56 a 98 enterosolventních tvrdých tobolkách.

YENTREVE 40 mg

Přípravek YENTREVE 40 mg je balen po 28, 56, 98 a 140 enterosolventních tvrdých tobolkách a ve vícečetných baleních obsahujících 196 (2 balení po 98) enterosolventních tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. srpna 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 24. června 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNK POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**SKLÁDAČKA 40 MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

YENTREVE 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
duloxetin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje 40 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje sacharózu  
Další informace naleznete v příbalové informaci

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

28 enterosolventních tvrdých tobolek  
56 enterosolventních tvrdých tobolek  
98 enterosolventních tvrdých tobolek  
140 enterosolventních tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA**

EU/1/04/280/002 (28 enterosolventních tvrdých tobolek)  
EU/1/04/280/003 (56 enterosolventních tvrdých tobolek)  
EU/1/04/280/004 (98 enterosolventních tvrdých tobolek)  
EU/1/04/280/005 (140 enterosolventních tvrdých tobolek)

**13. ČÍSLOŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

YENTREVE 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**MULTIPACK – VNITŘNÍ KRABÍČKA 40MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY  
(bez blue boxu)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

YENTREVE 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
duloxetin

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 40 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu  
Další informace naleznete v příbalové informaci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

98 enterosolventních tvrdých tobolek  
Součást vícečetného balení obsahujícího dvě balení po 98 tobolkách, nesmí se prodávat samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLA**

EU/1/04/280/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

YENTREVE 40 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**MULTIPACK – VNĚJŠÍ KRABIČKA 40MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY (s blue boxem)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

YENTREVE 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky.  
duloxetin

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 40 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu  
Další informace naleznete v příbalové informaci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: obsahuje 2 balení po 98 enterosolventních tvrdých tobolkách

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAHDĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA**

EU/1/04/280/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

YENTREVE 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**(40 mg enterosolventní tvrdé tobolky)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

YENTREVE 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
duloxetin

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA 20 MG ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

YENTREVE 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
duloxetin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje 20 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu)

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje sacharózu  
Další informace naleznete v příbalové informaci

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 enterosolventních tvrdých tobolek  
28 enterosolventních tvrdých tobolek  
98 enterosolventních tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA**

EU/1/04/280/001 (56 enterosolventních tvrdých tobolek)

EU/1/04/280/007 (28 enterosolventních tvrdých tobolek)

EU/1/04/280/008 (98 enterosolventních tvrdých tobolek)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

YENTREVE 20 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**(20 mg enterosolventní tvrdé tobolky)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

YENTREVE 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky  
duloxetin

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **YENTREVE 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky YENTREVE 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky duloxetin (ve formě duloxetin-hydrochloridu)**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je to přípravek YENTREVE a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek YENTREVE užívat
3. Jak se přípravek YENTREVE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek YENTREVE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek YENTREVE a k čemu se používá**

Přípravek YENTREVE obsahuje léčivou látku duloxetin. Přípravek YENTREVE zvyšuje hladiny serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) v nervovém systému.

YENTREVE je přípravek podávaný ústí určený k léčbě stresové inkontinence moči (SUI) u žen.

Stresová inkontinence moči je stav, při kterém pacientky trpí mimovolným únikem moči během fyzické námahy nebo při aktivitách jako je smích, kašel, kýčání, zvedání předmětů nebo cvičení.

YENTREVE působí zvýšením síly svalů zadržujícího moč při smíchu, kýčání nebo fyzických aktivitách.

YENTREVE může být kombinován s programem cvičení svalů pánevního dna (PFMT).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek YENTREVE užívat**

##### **NEUŽÍVEJTE přípravek YENTREVE, jestliže**

- jste alergická na duloxetin nebo na kteroukoli další složku přípravku YENTREVE (uvedené v bodě 6).
- máte onemocnění jater.
- máte závažné onemocnění ledvin
- užíváte nebo jste užívala během posledních 14 dní jiné léky známé jako „inhibitory monoaminoxidázy“ (IMAO) (viz „Další léčivé přípravky a přípravek YENTREVE“)
- užíváte fluvoxamin, který se obvykle používá k léčbě deprese, nebo ciprofloxacín nebo enoxacin, které se používají k léčbě některých infekčních onemocnění

Informujte svého lékaře, pokud máte vysoký krevní tlak nebo onemocnění srdce. Váš lékař rozhodne, jestli můžete užívat přípravek YENTREVE.

Upozornění a opatření Pokud se Vás týká některý z dále uvedených stavů, nemusí pro Vás být přípravek YENTREVE vhodný. Obrátte se před užíváním přípravku YENTREVE na svého lékaře v případě že:

- užíváte přípravky k léčbě deprese (viz bod: „Další léčivé přípravky a přípravek YENTREVE“)
- užíváte rostlinný přípravek obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)
- máte onemocnění ledvin
- měla jste epileptické záchvaty
- měla jste mánii
- trpíte bipolární poruchou
- máte potíže se zrakem, jako například glaukom (zelený zákal - zvýšený nitrooční tlak)
- máte či trpěla jste v minulosti měla poruchu krvácení (sklon ke snadnému vzniku modřin), zvláště jste-li těhotná (viz „Těhotenství a kojení“)
- je u Vás riziko snížení hladiny sodíku (například pokud užíváte léky na odvodnění – diuretika, obzvláště jste-li vyššího věku)
- užíváte současně jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit poškození jater
- užíváte jiné přípravky obsahující duloxetin (viz bod: ‘Další léčivé přípravky a přípravek YENTREVE’).

Přípravek YENTREVE může způsobovat pocit neklidu nebo neschopnost vydržet klidně sedět či stát na místě. Pokud se u Vás tyto známky projeví, informujte svého lékaře.

Svého lékaře také kontaktujte:

Pokud zaznamenáte známky a příznaky jako neklid, halucinace, ztráta koordinace, zrychlený srdeční tep, zvýšená tělesná teplota, rychlé změny krevního tlaku, zvýšené reflexy, průjem, kóma, pocit na zvracení a zvracení, protože se může jednat o serotoninový syndrom.

Ve své nejzávažnější formě může serotoninový syndrom připomínat neuroleptický maligní syndrom (NMS). Známky a příznaky NMS mohou zahrnovat kombinaci horečky, rychlého srdečního tepu, pocení, těžké svalové ztuhlosti, zmatenosti a zvýšených svalových enzymů (stanovených krevním testem).

Léčivé přípravky jako YENTREVE (tzv. SSRI/SNRI) mohou vyvolat příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4). V některých případech tyto příznaky přetrvávaly i po ukončení léčby.

### ***Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese nebo úzkosti***

Ačkoliv přípravek YENTREVE není určen k léčbě deprese, jeho léčivá látka (duloxetin) je používána také jako antidepresivum. Jestliže trpíte depresí nebo úzkostnými stavy, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepresiva poprvé. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit obvykle přibližně dva týdny, ale někdy i déle.

Může být pravděpodobnější, že začnete uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě:

- Jestliže se již v minulosti u Vás vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu.
- Jestliže jste mladý dospělý. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedného chování u mladých dospělých (mladších 25 let) s psychiatrickými onemocněními, kteří byli léčeni antidepresivy.

**Pokud se u Vás kdykoli vyskytnou myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.**

Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte deprese a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese nebo úzkost zhoršuje nebo budou-li znepokojeni změnami ve Vašem chování.

### **Děti a dospívající mladší do 18 let**

Přípravek YENTREVE se nesmí používat u dětí a dospívajících mladších 18 let. Měla byste být také informován, že u pacientů mladších 18 let užívajících přípravky z této skupiny je zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou sebevražedné pokusy, myšlenky na sebevraždu a nepřátelské chování (převážně agrese, odpor a zlost). U této věkové skupiny také ještě nebyl hodnocen vliv dlouhodobého podávání přípravku YENTREVE na růst, dospívání a vývoj poznávacích funkcí a chování.

### **Další léčivé přípravky a přípravek YENTREVE**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užívala v nedávné době nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Hlavní součást přípravku YENTREVE, duloxetin, je obsažen také v jiných přípravcích pro léčbu odlišných potíží:

- diabetická neuropatická bolest, deprese, úzkost a močová inkontinence (únik moči)

Měla byste se vyhnout současnému užívání více než jednoho z těchto přípravků. Zkontrolujte se svým lékařem, zda neužíváte další přípravek obsahující duloxetin.

Lékař rozhodne, můžete-li YENTREVE užívat v kombinaci s jinými přípravky. **Nezahajujte nebo neukončujte užívání jiných léčivých přípravků včetně léků vydávaných bez lékařského předpisu a bylinných preparátů, dokud se neporadíte s lékařem.**

Informujte také svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících přípravků:

***Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO):*** Přípravek YENTREVE nesmíte užívat, pokud současně užíváte (nebo jste v průběhu posledních 14 dní užívala) jiný přípravek k léčbě deprese nazývaný inhibitor monoaminoxidázy (IMAO). Příklady IMAO zahrnují moklobemid (přípravek k léčbě deprese) a linezolid (antibiotikum). Užívání IMAO může v kombinaci s užíváním mnoha přípravků vydávaných na lékařský předpis, včetně přípravku YENTREVE, vyvolat závažné nebo dokonce až život ohrožující nežádoucí účinky. Pokud jste přestali užívat některý IMAO, musíte počkat alespoň 14 dní, než budete moci začít užívat přípravek YENTREVE. Rovněž je třeba vyčkat nejméně 5 dní poté, co jste přestali užívat přípravek YENTREVE, než začnete užívat některý IMAO.

***Léčivé přípravky způsobující ospalost:*** patří sem přípravky předepsané Vaším lékařem včetně benzodiazepinů (přípravky používané na zklidnění nebo na spaní), silných léků proti bolesti, antipsychotik (přípravky k léčbě duševních onemocnění), fenobarbitalu a antihistaminik (přípravky k léčbě alergie).

***Léčivé přípravky zvyšující hladinu serotoninu:*** triptany, tramadol, tryptofan, SSRI (jako je paroxetin a fluoxetin), SNRI (jako je venlafaxin), tricyklická antidepresiva (jako je klomipramin nebo amitriptylin), pethidin, třezalka tečkovaná a IMAO (jako je moklobemid a linezolid). Tyto léky zvyšují riziko vzniku nežádoucích účinků; vyskytnou-li se neobvyklé příznaky během užívání těchto přípravků společně s přípravkem YENTREVE, vyhledejte svého lékaře.

***Protisrážlivé nebo protideštičkové přípravky užívané ústy:*** přípravky „ředící“ krev nebo zabraňující srážení krve. Tyto přípravky mohou zvýšit riziko krvácení.

### **Přípravek YENTREVE s jídlem, pitím a alkoholem**

YENTREVE lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Měla byste dbát zvýšené opatrnosti, pijete-li alkohol během léčby YENTREVE.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat

- Informujte svého lékaře, pokud v průběhu léčby přípravkem YENTREVE otěhotníte nebo těhotenství plánujete. Přípravek YENTREVE byste měla užívat pouze tehdy, až s lékařem proberete možný přínos a všechna potenciální rizika pro nenarozené dítě.

- Ubezpečte se, že Váš lékař a/nebo porodní asistentka vědí, že užíváte přípravek YENTREVE. Užívání podobných přípravků (SSRI) během těhotenství může u dětí zvýšit riziko výskytu závažného zdravotního stavu, tzv. perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN), který se projevuje zrychleným dýcháním a promodráním. Tyto příznaky se obvykle projeví během prvních 24 hodin po narození. Pokud tyto příznaky zpozorujete u svého dítěte, okamžitě kontaktujte svou porodní asistentku a/nebo lékaře.
- Užíváte-li přípravek YENTREVE ke konci svého těhotenství, mohou se u Vašeho dítěte po narození objevit určité příznaky. Ty se obvykle objeví při narození nebo během několika dní po porodu. Tyto příznaky mohou zahrnovat ochablé svaly, třesavku, neklid, potíže s krmením, potíže s dýcháním a křeče. Má-li Vaše dítě při narození některý z těchto příznaků nebo máte-li obavy o zdraví dítěte, kontaktujte svého lékaře nebo porodní asistentku, kteří Vám budou schopni poradit.
- Užíváte-li přípravek YENTREVE na konci těhotenství, je tu zvýšené riziko nadměrného vaginálního krvácení krátce po porodu, zvláště pokud jste v minulosti měla krvácivé příhody. Váš lékař nebo porodní asistentka mají být informováni, že užíváte duloxetin, aby Vám byli schopni poradit.
- Dostupné údaje z užívání přípravku YENTREVE během prvních tří měsíců těhotenství neukazují na celkově zvýšené riziko vrozených vad u dětí obecně. Pokud je přípravek YENTREVE užíván během druhé poloviny těhotenství, může být zvýšené riziko, že se dítě narodí předčasně (6 dalších předčasně narozených dětí na každých 100 žen, které užívají přípravek YENTREVE ve druhé polovině těhotenství), většinou mezi 35. a 36. týdnem těhotenství.
- Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Užívání přípravku YENTREVE v průběhu kojení se nedoporučuje. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Řízení motorových vozidel a obsluha strojů**

Přípravek YENTREVE Vám může způsobit ospalost nebo závratě. Pokud si neověříte, jak na Vás YENTREVE působí, neměla byste řídit vůz ani obsluhovat jakékoli stroje či zařízení.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku YENTREVE**

YENTREVE obsahuje sacharózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **Přípravek YENTREVE obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek YENTREVE užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek YENTREVE je určen k podání ústy. Tobolku polkněte celou a zapijte ji vodou.

Doporučená dávka YENTREVE je 40 mg dvakrát denně (ráno a později odpoledne/večer). Váš lékař se může rozhodnout začít léčbu s 20 mg dvakrát denně, a po dvou týdnech dávku zvýšit na 40 mg dvakrát denně.

Pro pravidelné užívání YENTREVE je jednodušší jej užívat každý den v pravidelnou dobu.

Bez konzultace s lékařem léčbu nepřerušujte ani neměňte dávku. Řádné léčení Vaší poruchy je důležité, abyste se mohla cítit lépe. Pokud není porucha léčena, nemusí odeznít a může se stát závažnější a hůře léčitelnou.

**Jestliže jste užila více přípravku YENTREVE, než jste měla:**

V případě, že užijete vyšší než předepsanou dávku YENTREVE, kontaktujte ihned lékaře nebo lékárníka. Příznaky předávkování zahrnují ospalost, kóma, serotoninový syndrom (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost), záchvat křečí, zvracení a zrychlený tep.

**Jestliže jste zapoměla užít přípravek YENTREVE:**

Zapomenete-li užít dávku léku, vezměte ji ihned, jakmile si vzpomenete. Pokud to ovšem bude v době, kdy máte užít další dávku, vynechejte onu zapomenutou a vezměte svou obvyklou jednotlivou dávku. V případě, že zapomenete vzít dávku léku, neužívejte náhradou dvojnásobnou dávku. Neužívejte větší denní dávku YENTREVE, než jaká vám je předepsána.

**Jestliže jste přestala užívat přípravek YENTREVE:**

Léčbu YENTREVE nepřerušujte bez konzultace s lékařem ani v případě, že se již cítíte lépe. V případě, že lékař rozhodne o ukončení léčby, sníží vám postupně dávku léku až k jeho vysazení v průběhu 2 týdnů.

Některé pacientky užívající YENTREVE déle než týden měly při náhlém vysazení léku příznaky jako jsou

- závratě, pocity brnění a mravenčení nebo pocity podobné elektrickému šoku (zvláště v hlavě), poruchy spánku (živé sny, noční můry, neschopnost spát), únava, ospalost, pocit neklidu nebo vzrušení, pocit úzkosti, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, třes, bolest hlavy, bolest svalů, pocit podráždění, průjem nebo nadměrné pocení nebo závrať.

Tyto příznaky nejsou obvykle příliš závažné a ustupují během několika dní, v případě výraznějších obtíží se poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tyto účinky jsou obvykle lehké až střední a často po krátké době ustupují.

**Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se projevit u více než 1 z 10 osob)**

- nevolnost (pocit na zvracení), sucho v ústech, zácpa
- únava.

**Časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10 osob)**

- ztráta chuti k jídlu
- potíže se spánkem, pocit neklidu, menší sexuální touha, úzkost, potíže se spánkem
- bolest hlavy, závrať, pocit netečnosti, ospalost, třes, pocit necitlivosti, včetně necitlivosti nebo brnění nebo mravenčení na kůži
- rozmazané vidění
- pocit závratí nebo točení hlavy
- zvýšený krevní tlak, návaly horka
- průjem, bolest žaludku, nevolnost (zvracení), pálení žáhy nebo špatné trávení
- zvýšené pocení
- slabost, svalový třes.

### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 ze 100 osob)**

- zánět v krku působící chraptivý hlas
- alergické reakce
- snížení aktivity štítné žlázy, které může působit únavu nebo zvýšení tělesné hmotnosti
- dehydratace (ztráta a nedostatek vody v organismu)
- skřípaní zuby nebo svírání zubů, pocit dezorientace, nedostatek motivace, potíže s orgasmem nebo neschopnost jej dosáhnout, neobvyklé sny
- pocit nervozity, potíže se soustředit, změna chuti, špatná kvalita spánku
- rozšířené oční zorničky, problémy se zrakem, pocit sucha v očích
- šelest v uchu (vnímání zvuku v uchu bez vnějšího podnětu), bolest ucha
- pocit bušení srdce, rychlý a/nebo nepravidelný tep
- mdloby
- častější zívání
- zvracení krve nebo tmavá dehtovitá stolice, zánět žaludku a střeva, záněty v ústech, říhání, obtížné polykání, plynatost, zápach z úst
- zánět jater, který může způsobit bolest břicha a žluté zbarvení kůže, nebo očního bělma
- (svědivá) vyrážka, noční pocení, kopřivka, studený pot, zvýšený sklon k tvorbě modřin
- bolest svalů, napětí svalů, svalová křeč, křeč žvýkacích svalů
- obtížné zahájení močení, bolest při močení, potřeba močit v noci, časté močení, nezvyklý zápach moči
- abnormální poševní krvácení, příznaky menopauzy (přechodu)
- bolest na hrudi, pocit chladu, žízeň, pocit horka,
- úbytek tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti
- přípravek YENTREVE může způsobit účinky, kterých si nemusíte všimnout, jako je zvýšení hodnot jaterních enzymů, hladiny draslíku v krvi, hodnot enzymu nazývaného kreatinin-fosfokináza, cukru nebo cholesterolu.

### **Vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 1000 osob)**

- závažné alergické reakce způsobující potíže s dýcháním nebo závratě s otokem jazyka nebo rtů
- snížená hladina sodíku v krvi (převážně u starších pacientů. Příznaky mohou zahrnovat závrať, slabost, zmatenost, ospalost nebo velkou únavu nebo nevolnost nebo zvracení, závažnějšími příznaky jsou mdloba, záchvaty křečí nebo pády), syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
- sebevražedné chování, sebevražedné myšlenky, mánie (nadměrná aktivita, překotné myšlení a snížená potřeba spánku), halucinace, agresivita nebo hněv
- „serotoninový syndrom“ (vzácná reakce, která může vyvolat pocity velkého štěstí, ospalost, nemotornost, neklid, pocit opilosti, horečku, pocení nebo svalovou ztuhlost), záchvaty křečí, náhlé mimovolné tiky nebo záškuby svalů, pocit neklidu nebo neschopnosti sedět nebo stát klidně na jednom místě, potíže kontrolovat pohyby např. nedostatek koordinace nebo mimovolné pohyby svalů, syndrom neklidných nohou
- zvýšený nitrooční tlak (glaukom)
- závratí, pocit závratí nebo mdloby při rychlém postavení se, pocit studených prstů na ruku nebo nohou
- stažení hrdla, krvácení z nosu
- kašel, sípání a dušnost, které může doprovázet vysoká teplota
- jasně červená krev ve stolici, zánět tlustého střeva (vedoucí k průjmu)
- selhávání jater, žluté zbarvení kůže nebo očního bělma (žloutenka)
- „Stevensův-Johnsonův syndrom“ (závažné onemocnění s n s puchýři na kůži, ústech, očích a genitáliích), závažná alergická reakce způsobující otok tváře nebo hrdla (angioedém), citlivost na sluneční světlo
- záškuby svalů
- potíže s močením nebo nemožnost močit, potřeba močit větší množství moči než obvykle, snížení toku moči
- abnormální menstruace včetně silné, bolestivé, nepravidelné nebo prodloužené menstruace, nezvykle slabá nebo vynechaná menstruace, abnormální tvorba mateřského mléka

- pády (obzvláště u starších osob), nezvyklý způsob chůze
- nadměrné vaginální krvácení krátce po porodu (poporodní krvácení)

#### **Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se projevit až u 1 z 10000 osob)**

- zánět kožních krevních cév (kožní vaskulitida)

#### **Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)**

- Znamky a příznaky onemocnění zvaného „stresová kardiomyopatie“, které může zahrnovat bolest na hrudi, dušnost, závratě, mdloby a nepravidelný srdeční tep.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích příznaků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek YENTREVE uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP.

YENTREVE uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30° C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek YENTREVE obsahuje**

**Léčivou** látkou je duloxetin.

Jedna tobolka obsahuje 20 nebo 40 mg duloxetinu (jako duloxetin-hydrochlorid).

#### **Další složky:**

*Obsah tobolky:* hypromelóza, acetát-sukcinát hypromelózy, sacharóza, zrněný cukr, mastek, oxid titaničitý (E171), triethyl-citrát. *(Pro další informace týkající se sacharózy viz závěr bodu 2)*

*Tělo tobolky:* želatina, natrium-lauryl-sulfát, oxid titaničitý (E171), indigokarmín, červený oxid železitý a žlutý oxid železitý, černý inkoust.

*Černý inkoust obsahuje:* černý oxid železitý (syntetický) (E 172), propylenglykol, šelak.

#### **Jak přípravek YENTREVE vypadá a co obsahuje toto balení**

YENTREVE je enterosolventní tvrdá tobolka (tvrdá tobolka rozpustná ve střevě k vnitřnímu užití).

Každá tobolka YENTREVE obsahuje peletky duloxetin-hydrochloridu s potahem na ochranu proti žaludeční kyselině.

Přípravek YENTREVE je dostupný ve dvou různých sílách: 20 a 40 mg.

40 mg tobolky jsou oranžovo-modré s potiskem '40 mg' a kódem '9545'.

20 mg tobolky jsou modré s potiskem '20 mg' a kódem '9544'

YENTREVE 40 mg je dodáván v baleních po 28, 56, 98, 140 a 196 (2x98) tobolkách.

YENTREVE 20 mg je dodáván v baleních po 28, 56 a 98 tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

*Držitel rozhodnutí o registraci:* Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

*Výrobce:* Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místních zástoupení držitele registračního rozhodnutí

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Lilly France  
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**

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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky : <http://www.ema.europa.eu/>

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) duloxetinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o **neuroleptickém maligním syndromu (NMS)** a **stresové kardiomyopatii (takotsubo kardiomyopatie)** dostupné z literatury, spontánních hlášení, včetně v některých případech blízké časové souvislosti, pozitivního de-challenge a/nebo re-challenge, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku, pokládá výbor PRAC příčinný vztah mezi duloxetinem a vznikem NMS a stresové kardiomyopatie (takotsubo kardiomyopatie) za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících duloxetin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

## Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se duloxetinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících duloxetin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.