

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 30 mg tvrde želučanootporne kapsule
Duloxetine Mylan 60 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

30 mg kapsule

Jedna kapsula sadrži 30 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 62,1 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

60 mg kapsule

Jedna kapsula sadrži 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 124,2 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula

30 mg kapsule

Neprozirna plava kapica i neprozirno tijelo bijele boje približne duljine 15,9 mm, s oznakom "MYLAN" otisnutom zlatnom tintom iznad oznake "DL 30" na kapici i na tijelu.

60 mg kapsule

Neprozirna plava kapica i neprozirno tijelo žute boje približne duljine 21,7 mm, s oznakom "MYLAN" otisnutom bijelom tintom iznad oznake "DL 60" na kapici i na tijelu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje velikog depresivnog poremećaja.
Liječenje boli kod dijabetičke periferne neuropatije.
Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja.

Duloxetine Mylan je indiciran kod odraslih.
Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Veliki depresivni poremećaj

Početna doza i preporučena doza održavanja je 60 mg jednom dnevno, a uzima se s hranom ili bez nje. U kliničkim je ispitivanjima ocijenjena sigurnost primjene doza većih od 60 mg jednom dnevno, do najviše 120 mg na dan. Međutim, nema kliničkih dokaza koji bi upućivali na to da bi bolesnici koji ne reagiraju na početnu preporučenu dozu mogli imati koristi od povećanja doze.

Terapijski odgovor se obično uočava nakon 2-4 tjedna liječenja.

Nakon što se postigne trajan antidepresivni odgovor, preporučuje se nastaviti liječenje još nekoliko mjeseci kako bi se izbjegao relaps. U bolesnika koji su reagirali na duloksetin, a u anamnezi imaju ponavljajuće epizode velike depresije, može se razmotriti daljnje dugotrajno liječenje dozom od 60-120 mg/dan.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena početna doza za bolesnike s generaliziranim anksioznim poremećajem je 30 mg jednom dnevno, s hranom ili bez nje. U bolesnika s nedostatnim odgovorom doza se mora povećati na 60 mg, što je uobičajena doza održavanja u većine bolesnika.

U bolesnika s istodobno prisutnim velikim depresivnim poremećajem početna doza i doza održavanja je 60 mg jednom dnevno (molimo pogledajte i prethodno navedene preporuke za doziranje).

Pokazalo se da su doze do 120 mg učinkovite, a sigurnost njihove primjene ocijenjena je u kliničkim ispitivanjima. U bolesnika s nedostatnim odgovorom na dozu od 60 mg može se stoga razmotriti povećanje doze do 90 mg ili 120 mg. Povećanje doze mora se temeljiti na kliničkom odgovoru i podnošljivosti.

Nakon što se postigne stalan odgovor na liječenje, preporučuje se nastaviti liječenje tijekom nekoliko mjeseci kako bi se izbjegao relaps.

Bol kod dijabetičke periferne neuropatije

Početna doza i preporučena doza održavanja je 60 mg dnevno, s hranom ili bez nje. U kliničkim je ispitivanjima ocijenjena sigurnost primjene doza većih od 60 mg jednom dnevno, do najviše 120 mg na dan primijenjenih u ravnomjerno podijeljenim dozama. Koncentracija duloksetina u plazmi pokazuje veliku intraindividualnu varijabilnost (vidjeti dio 5.2). Stoga bi neki bolesnici s nedovoljnim odgovorom na dozu od 60 mg mogli imati koristi od povećanja doze.

Terapijski odgovor mora se ocijeniti nakon 2 mjeseca. U bolesnika s neodgovarajućim početnim odgovorom dodatni odgovor nakon tog vremena nije vjerojatan.

Korist liječenja se mora redovito ponovno ocjenjivati (najmanje svaka tri mjeseca) (vidjeti dio 5.1).

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Za starije osobe nije potrebno prilagođavati dozu isključivo na temelju dobi. Međutim, kao i kod svih drugih lijekova, mora se s oprezom liječiti starije osobe, osobito kada se primjenjuje Duloxetine Mylan u dozi od 120 mg dnevno za liječenje velikog depresivnog poremećaja ili generaliziranog anksioznog poremećaja, za što su podaci ograničeni (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Duloxetine Mylan se ne smije davati bolesnicima s bolešću jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim ili umjerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-80 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu. Duloxetine Mylan se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min; vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Duloksetin se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za liječenje velikog depresivnog poremećaja zbog razloga sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost duloksetina za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Sigurnost i djelotvornost duloksetina za liječenje boli kod dijabetičke periferne neuropatije nisu ispitivane. Nema podataka o primjeni u djece.

Prekid liječenja

Nagli prekid liječenja mora se izbjegavati. Kada se liječenje lijekom Duloxetine Mylan prekida, doza se mora smanjivati postupno tijekom razdoblja od najmanje jednog do dva tjedna kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi, treba razmotriti nastavak liječenja prethodno propisanom dozom. Nakon toga liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali postupnije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Duloxetine Mylan s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI) (vidjeti dio 4.5).

Bolest jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Duloxetine Mylan se ne smije primjenjivati u kombinaciji s fluvoksaminom, ciprofloksacinom ili enoksacinom (tj. potentnim inhibitorima CYP1A2) jer se pri toj kombinaciji povećava koncentracija duloksetina u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirano je započeti liječenje lijekom Duloxetine Mylan u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom koja bolesnika može izložiti potencijalnom riziku od hipertenzivne krize (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Manija i napadaji

Duloxetine Mylan se mora s oprezom davati bolesnicima s manijom u anamnezi ili s dijagnozom bipolarnog poremećaja i/ili napadaja.

Midrijaza

Prijavljeni su slučajevi midrijaze pri uzimanju duloksetina te se stoga Duloxetine Mylan mora s oprezom propisivati bolesnicima s povišenim očnim tlakom i onima s rizikom za pojavu akutnog glaukoma uskog kuta.

Krvni tlak i srčana frekvencija

U nekih je bolesnika primjena duloksetina povezana s povišenjem krvnog tlaka i klinički značajnom hipertenzijom. To može biti posljedica noradrenergičkog učinka duloksetina. Prijavljeni su slučajevi hipertenzivne krize kod primjene duloksetina, osobito u bolesnika s već postojećom hipertenzijom. Stoga se u bolesnika s poznatom hipertenzijom i/ili drugom srčanom bolešću preporučuje praćenje krvnog tlaka, osobito tijekom prvog mjeseca liječenja. Duloksetin se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika čije stanje može biti kompromitirano ubrzanjem srčane frekvencije ili povišenjem krvnog tlaka. Oprez je također nužan i kada se duloksetin primjenjuje s lijekovima koji mogu oslabiti njegov metabolizam (vidjeti dio 4.5). U bolesnika koji imaju kontinuirano povišenje krvnog tlaka za vrijeme uzimanja duloksetina mora se razmotriti ili smanjivanje doze ili postupan prekid uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8). Ne smije se započeti liječenje duloksetinom u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji su na hemodijalizi, povećana je koncentracija duloksetina u plazmi. Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti dio 4.3. Vidjeti dio 4.2 za podatke o bolesnicima s blagim ili umjerenim poremećajem bubrežne funkcije.

Serotoninski sindrom

Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, kod liječenja duloksetinom može se javiti serotoninski sindrom, stanje koje može biti opasno po život, osobito pri istodobnoj primjeni drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličke antidepressive, opioide (poput buprenorfina) ili triptane) i lijekova koji utječu na metabolizam serotonina, poput MAOI, ili antipsihotika ili drugih antagonista dopamina koji mogu utjecati na sustave serotoninergičke neurotransmisije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), nestabilnost autonomnog živčanog sustava (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne aberacije (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Ako je istodobno liječenje duloksetinom i drugim serotoninergičkim lijekovima koji mogu utjecati na sustave serotoninergičke i/ili dopaminergičke neurotransmisije klinički neophodno, preporučuje se strogi nadzor bolesnika, osobito pri uvođenju lijeka i povećanju doze.

Gospina trava

Pri istodobnom uzimanju lijeka Duloxetine Mylan i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) nuspojave mogu biti češće.

Suicidalnost

Veliki depresivni poremećaj i generalizirani anksiozni poremećaj

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaji povezani sa samoubojstvom). Taj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija. S obzirom da poboljšanje ne mora nastupiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili dulje, bolesnike se mora strogo nadzirati sve dok ne nastupi poboljšanje. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje Duloxetine Mylan također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa samoubojstvom. Nadalje, ta stanja mogu biti prisutna istodobno s velikim depresivnim poremećajem. Kod liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima mora se stoga pridržavati istih mjera opreza kao i kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Poznato je da bolesnici koji u anamnezi imaju događaje povezane sa samoubojstvom, ili oni koji su pokazivali značajan stupanj suicidalnih misli prije početka liječenja, imaju veći rizik od suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja te se moraju pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u liječenju psihijatrijskih poremećaja pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva u odnosu na placebo u ispitanika mlađih od 25 godina.

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja za vrijeme uzimanja duloksetina ili ubrzo nakon prekida uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8).

Mora se strogo nadzirati bolesnike, osobito one visokorizične, posebno na početku liječenja i nakon promjene doze. Bolesnike (i one koji o njima skrbe) se mora upozoriti da trebaju pripaziti na pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnih misli ili ponašanja i neuobičajenih promjena u ponašanju te da u slučaju pojave tih simptoma odmah potraže liječnički savjet.

Bol kod dijabetičke periferne neuropatije

Kao i kod drugih lijekova sa sličnim farmakološkim djelovanjem (antidepresivi), prijavljeni su izolirani slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja tijekom liječenja duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja. O rizičnim čimbenicima za suicidalnost u depresiji, vidjeti gore navedeno. Liječnici moraju potaknuti bolesnike da im se u slučaju pojave tjeskobnih misli ili osjećaja jave u bilo koje vrijeme.

Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina

Duloxetine Mylan se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim su ispitivanjima suicidalno ponašanje (pokušaji samoubojstva i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (prvenstveno agresija, protivljenje i bijes) uočeni češće u djece i adolescenata liječenih antidepresivima u odnosu na one koji su dobivali placebo. Ako se liječnik, u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma (vidjeti dio 5.1). Nadalje, nedostaju podaci o dugoročnoj sigurnosti kod djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja (vidjeti dio 4.8).

Krvarenje

Kod primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRIs), uključujući duloksetin, bilo je izvješća o abnormalnim krvarenjima, poput ekhimoza, purpura i gastrointestinalnih krvarenja. Duloksetin može povećati rizik od poslijeporođajnog krvarenja (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez u bolesnika koji

uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove koji utječu na funkciju trombocita (npr. NSAIL, acetilsalicilatna kiselina (ASK)) te u bolesnika s poznatom sklonošću krvarenjima.

Hiponatrijemija

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije kod primjene lijeka Duloxetine Mylan, uključujući slučajeve sa serumskom koncentracijom natrija nižom od 110 mmol/l. Hiponatrijemija može biti uzrokovana sindromom neprikladnog izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion*, SIADH). U većini slučajeva hiponatrijemija je prijavljena u starijih osoba, posebno kada je udružena s nedavnom anamnezom promjene ravnoteže tekućina ili s predisponirajućim stanjima za razvoj takvog poremećaja. Oprez je nužan u bolesnika s povećanim rizikom od hiponatrijemije, poput starijih osoba, bolesnika s cirozom, dehidriranih bolesnika ili bolesnika koji se liječe diureticima.

Prekid liječenja

Simptomi ustezanja pri prekidu liječenja su česti, naročito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8). U kliničkim su se ispitivanjima nuspojave nakon naglog prekida liječenja pojavile u približno 45% bolesnika liječenih lijekom Duloxetine Mylan i u 23% bolesnika koji su uzimali placebo. Rizik od pojave simptoma ustezanja uočenih kod primjene SSRI-ja i SNRI-ja može ovisiti o nekoliko čimbenika, uključujući trajanje liječenja, terapijsku dozu i brzinu smanjivanja doze. Najčešće prijavljene nuspojave navedene su u dijelu 4.8. U načelu su ti simptomi blagi do umjereni, ali u nekih bolesnika mogu biti i teški. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana nakon prekida liječenja, ali je bilo i vrlo rijetkih prijava ovih simptoma u bolesnika koji su nehotično propustili dozu lijeka. Ovi su simptomi uglavnom samoograničavajući te se povuku unutar 2 tjedna, iako kod nekih osoba mogu dulje trajati (2-3 mjeseca ili dulje). Stoga se savjetuje da se kod prekida liječenja duloksetinom doza postupno smanjuje tijekom razdoblja od najmanje 2 tjedna, sukladno potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Postoje samo ograničeni podaci o primjeni lijeka Duloxetine Mylan u dozi od 120 mg u starijih osoba s velikim depresivnim poremećajem i generaliziranim anksioznim poremećajem. Stoga se u liječenju starijih osoba maksimalna doza mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena duloksetina povezana je s razvojem akatizije, koju karakterizira subjektivno neugodan ili tjeskoban nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To se najčešće pojavljuje u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju ovakve simptome povećanje doze može biti štetno.

Lijekovi koji sadrže duloksetin

Duloksetin je prisutan na tržištu pod različitim zaštićenim imenima i primjenjuje se za nekoliko indikacija (liječenje boli kod dijabetičke neuropatije, velikog depresivnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja i stresne urinarne inkontinencije). Mora se izbjegavati istodobna primjena više od jednog takvog lijeka.

Hepatitis/povišene vrijednosti jetrenih enzima

Kod primjene duloksetina prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući jako povišene vrijednosti jetrenih enzima (> 10 puta iznad gornje granice normale), hepatitis i žuticu (vidjeti dio 4.8). Većina tih slučajeva se pojavila tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja. Oštećenje jetre uglavnom je bilo hepatocelularno. Duloksetin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji mogu uzrokovati oštećenje jetre.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Pomoćne tvari

Duloxetine Mylan tvrde želučanootporne kapsule sadrže saharozu i natrij. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne smiju uzimati ovaj lijek. Ovaj proizvod sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

Zbog rizika od serotoninskog sindroma duloksetin se ne smije uzimati u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) niti najmanje 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorima MAO. S obzirom na poluvijek duloksetina, mora proći najmanje 5 dana nakon prestanka uzimanja lijeka Duloxetine Mylan prije započinjanja liječenja inhibitorom MAO (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Duloxetine Mylan sa selektivnim reverzibilnim inhibitorima MAO, poput moklobemida (vidjeti dio 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilan neselektivan MAO inhibitor i ne smije se davati bolesnicima koji se liječe lijekom Duloxetine Mylan (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP1A2

Budući da CYP1A2 sudjeluje u metabolizmu duloksetina, istodobna primjena duloksetina s potentnim inhibitorima CYP1A2 vjerojatno će dovesti do povišenih koncentracija duloksetina. Fluvoksamin (100 mg jednom dnevno), potentan inhibitor CYP1A2, smanjio je prividni klirens duloksetina iz plazme za približno 77% i šesterostruko povećao AUC_{0-t}. Stoga se Duloxetine Mylan ne smije uzimati u kombinaciji s potentnim inhibitorima CYP1A2 poput fluvoksamina (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav (SŽS)

Rizici pri uzimanju duloksetina u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na SŽS nisu sustavno ocijenjeni, osim u slučajevima opisanima u ovom dijelu. Stoga se preporučuje oprez kada se Duloxetine Mylan primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima i tvarima koje djeluju na SŽS, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepine, morfinomimetike, antipsihotike, fenobarbital, sedativne antihistaminike).

Serotoninergički lijekovi

U rijetkim je slučajevima prijavljen serotoninski sindrom u bolesnika koji su uzimali SSRI-je/SNRI-je istodobno sa serotoninergičkim lijekovima. Preporučuje se oprez ako se Duloxetine Mylan primjenjuje istodobno sa serotoninergičkim lijekovima poput SSRI-ja, SNRI-ja, tricikličkih antidepresiva poput klomipramina i amitriptilina, inhibitora MAO poput moklobemida ili linezolida, triptana, opioida poput buprenorfina, tramadola ili petidina, gospine trave (*Hypericum perforatum*) i triptofana (vidjeti dio 4.4).

Učinak duloksetina na druge lijekove

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP1A2

Nije bilo znatnijeg utjecaja na farmakokinetiku teofilina, koji je supstrat CYP1A2, prilikom istodobne primjene s duloksetinom (60 mg dva puta dnevno).

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6

Duloksetin je umjereni inhibitor CYP2D6. Kada je duloksetin u dozi od 60 mg dvaput dnevno primijenjen s jednom dozom dezipramina, supstrata izoenzima CYP2D6, AUC dezipramina se utrostručio. Istodobna primjena duloksetina (40 mg dvaput dnevno) povećava AUC tolterodina (2 mg dvaput dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže za 71%, ali ne utječe na farmakokinetiku njegova aktivnog 5-hidroksil metabolita pa se prilagodba doze ne preporučuje. Savjetuje se oprez ako se Duloxetine Mylan primjenjuje istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju prvenstveno pomoću CYP2D6 (risperidon, triciklički antidepresivi poput nortriptilina, amitriptilina i imipramina), naročito ako imaju uzak terapijski indeks (poput flekainida, propafenona i metoprolola).

Oralni kontraceptivi i ostali steroidni lijekovi

Rezultati ispitivanja *in vitro* pokazuju da duloksetin ne inducira katalitičku aktivnost CYP3A. Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija lijekova *in vivo*.

Antikoagulansi i antitrombotici

Duloksetin se mora s oprezom kombinirati s oralnim antikoagulansima ili antitrombocitnim lijekovima jer je moguć povećan rizik od krvarenja koji se pripisuje farmakodinamičkoj interakciji. Nadalje, zabilježene su povišene vrijednosti INR-a kada se duloksetin primjenjivao u bolesnika istodobno liječenih varfarinom. Međutim, istodobna primjena duloksetina s varfarinom u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca, u okviru kliničkog farmakološkog ispitivanja, nije rezultirala klinički značajnom promjenom INR-a u odnosu na početne vrijednosti, kao ni farmakokinetike R- ili S- varfarina.

Učinci drugih lijekova na duloksetin

Antacidi i antagonisti H₂ receptora

Istodobna primjena duloksetina i antacida koji sadrže aluminij ili magnezij ili duloksetina i famotidina nije značajno utjecala na brzinu ni opseg apsorpcije duloksetina nakon peroralne primjene doze od 40 mg.

Induktori CYP1A2

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da su u pušača koncentracije duloksetina u plazmi gotovo 50% niže nego u nepušača.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, duloksetin nije utjecao na plodnost u muškaraca, a učinci u žena bili su primjetni samo pri dozama koje su izazivale toksičnost za majku.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri razinama sustavne izloženosti (AUC) duloksetinu manjima od maksimalne kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Dva velika opservacijska ispitivanja ne ukazuju na povećan ukupan rizik od velikih (*major*) prirođenih malformacija (jedno ispitivanje provedeno u SAD-u koje je obuhvatilo 2500 novorođenčadi izložene duloksetinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće i jedno ispitivanje provedeno u EU-u koje je obuhvatilo 1500 novorođenčadi izložene duloksetinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće). Analiza specifičnih malformacija, kao što su srčane malformacije, dala je nejasne rezultate.

U ispitivanju provedenom u EU-u izloženost majke duloksetinu u kasnoj fazi trudnoće (u bilo kojem trenutku od 20. tjedna gestacije do poroda) bila je povezana s povećanim rizikom od prijevremenog poroda (manje nego dvostruko veći rizik, što odgovara približno 6 dodatnih prijevremenih poroda na 100 žena liječenih duloksetinom u kasnoj fazi trudnoće). Većina je slučajeva zabilježena između 35. i 36. tjedna gestacije. Ovakva povezanost nije bila opažena u ispitivanju provedenom u SAD-u.

Opservacijski podaci iz SAD-a pružili su dokaze koji upućuju na (manje od dvostruko) veći rizik od poslijeporođajnog krvarenja nakon izlaganja duloksetinu unutar mjesec dana prije poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju na to da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, osobito u visokom stupnju trudnoće, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi (PPHN). Iako se ni u jednom ispitivanju nije ispitivala povezanost između PPHN-a i liječenja SNRI-ima, ne može se isključiti mogući rizik kod primjene duloksetina uzimajući u obzir mehanizam djelovanja (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, moguća je pojava simptoma ustezanja u novorođenčeta ako je majka uzimala duloksetin u vrijeme blizu porođaja. Simptomi ustezanja duloksetina mogu uključivati hipotoniju, tremor, nervozne pokrete, poteškoće s hranjenjem, respiratorni distres i napadaje. Većina slučajeva javila se pri porodu ili unutar nekoliko dana nakon rođenja.

Duloxetine Mylan se u trudnoći smije uzimati samo ako moguća korist liječenja opravdava mogući rizik za plod. Ženama treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja zatrudne ili namjeravaju zatrudnjeti.

Dojenje

Ispitivanje provedeno u 6 bolesnica s laktacijom koje nisu dojile svoju djecu pokazalo je da se duloksetin u majčino mlijeko izlučuje u vrlo maloj mjeri. Procijenjena dnevna doza u dojenčadi izražena u mg/kg iznosi približno 0,14% majčine doze (vidjeti dio 5.2). Budući da sigurnost primjene duloksetina u dojenčadi nije poznata, ne preporučuje se primjena lijeka Duloxetine Mylan u dojilja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uzimanje lijeka Duloxetine Mylan može biti povezano s pojavom sedacije i omaglice. Bolesnike se mora upozoriti da u slučaju osjećaja sediranosti ili omaglice izbjegavaju moguće rizične poslove, poput upravljanja vozilom i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih duloksetinom bile su mučnina, glavobolja, suha usta, somnolencija i omaglica. Međutim, većina čestih nuspojava bila je blaga do umjerena, obično se javljala na početku liječenja te se većinom povukla čak i uz nastavak liječenja.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prikupljene iz spontanijih prijava i u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Tablica 1: Nuspojave

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>				
		laringitis		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
			anafilaktička reakcija poremećaj preosjetljivosti	
<i>Endokrini poremećaji</i>				
			hipotireoza	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>				
	smanjen tek	hiperglikemija (prijavljena posebno u bolesnika sa šećernom bolešću)	dehidracija hiponatrijemija (SIADH) ⁶	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				
	nesanica agitacija smanjen libido anksioznost abnormalni orgazam abnormalni snovi	suicidalne misli ^{5,7} poremećaj spavanja bruksizam dezorijentacija apatija	suicidalno ponašanje ^{5,7} manija halucinacije agresija i bijes ⁴	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
glavobolja somnia	omaglica letargija tremor parestezija	mioklonus akatizija ⁷ nervoza smetnje pozornosti disgeuzija diskinezija sindrom nemirnih nogu loša kvaliteta sna	serotoninski sindrom ⁶ konvulzije ¹ psihomotorni nemir ⁶ ekstrapiramidni simptomi ⁶	
<i>Poremećaji oka</i>				
	zamućen vid	midrijaza poremećaj vida	glaukom	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
	tinitus ¹	vrtočlavica bol u uhu		
<i>Srčani poremećaji</i>				
	palpitacije	tahikardija supraventrikularna aritmija, uglavnom fibrilacija atrijska		
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
	povišen krvni tlak ³ crvenilo uz osjećaj vrućine	sinkopa ² hipertenzija ^{3,7} ortostatska hipertenzija ² periferna hladnoća	hipertenzivna kriza ^{3,6}	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>				
	zijevanje	stezanje u grlu epistaksa	intersticijska plućna bolest ⁸ , eozinofilna pneumonija ⁶	

<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
mučnina suha usta	konstipacija proljev bol u abdomenu povraćanje dispepsija flatulencija	gastrointestinalno krvarenje ⁷ gastroenteritis podrigivanje gastritis disfagija	stomatitis svježa krv u stolici neugodan zadah mikroskopski kolitis ⁹	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				
		hepatitis ³ povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutno oštećenje jetre	zatajenje jetre ⁶ žutica ⁶	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	pojačano znojenje osip	noćno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladan znoj reakcija fotoosjetljivosti povećana sklonost stvaranju modrica	Stevens-Johnsonov sindrom ⁶ angioneurotski edem ⁶	kutani vaskulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
	mišićno-koštana bol spazam mišića	stezanje mišića trzanje mišića	trizmus	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
	dizurija polakizurija	retencija mokraće odgođen početak mokrenja nokturija poliurija smanjeno izlučivanje mokraće	abnormalni miris mokraće	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				
	erektilna disfunkcija poremećaj ejakulacije odgođena ejakulacija	ginekološko krvarenje menstrualni poremećaj seksualna disfunkcija bol u testisima	simptomi menopauze galaktoreja hiperprolaktinemija poslijeporođajno krvarenje ⁶	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
	padovi ¹⁰ umor	bol u prsištu ⁷ neobičajeno osjećanje osjećaj hladnoće žeđ zimica malaksalost osjećaj vrućine smetnje hoda		
<i>Pretrage</i>				

	<p> smanjenje tjelesne težine</p>	<p> porast tjelesne težine povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi povišene vrijednosti kalija u krvi</p>	<p> povišene vrijednosti kolesterola u krvi</p>	
--	--	--	---	--

¹ Slučajevi konvulzija i tinitusa prijavljeni su i nakon prekida liječenja.

² Slučajevi ortostatske hipotenzije i sinkope prijavljeni su osobito na početku liječenja.

³ Vidjeti dio 4.4.

⁴ Slučajevi agresije i bijesa prijavljeni su osobito u ranoj fazi liječenja ili nakon prekida liječenja.

⁵ Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tijekom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4).

⁶ Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet; nisu uočene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

⁷ Ne razlikuje se statistički značajno od placeba.

⁸ Procjena učestalosti na temelju placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja

⁹ Učestalost procijenjena na temelju svih podataka iz kliničkih ispitivanja.

¹⁰ Padovi su bili češći u starijih osoba (≥ 65 godina)

Opis odabranih nuspojava

Prekid uzimanja duloksetina (osobito kada se liječenje naglo prekida) često dovodi do pojave simptoma ustezanja. Najčešće prijavljene reakcije su omaglica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju ili osjete nalik elektrošoku, osobito u glavi), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), umor, somnolencija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja, mialgija, razdražljivost, proljev, hiperhidroza i vrtoglavica.

U načelu su kod primjene SSRI-ja i SNRI-ja ovi događaji blagi do umjereni i samoograničavajući, no u nekih bolesnika mogu biti teški i/ili dugotrajni. Stoga se savjetuje postupan prekid liječenja smanjivanjem doze kada liječenje duloksetinom više nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U 12-tjednoj akutnoj fazi triju kliničkih ispitivanja duloksetina u bolesnika s bolom kod dijabetičke neuropatije primijećena su mala, ali statistički značajna povećanja koncentracije glukoze u krvi natašte u bolesnika koji su uzimali duloksetin. HbA1c bio je stabilan i u bolesnika liječenih duloksetinom i u onih koji su uzimali placebo. U produžetku tih ispitivanja, koje je trajalo do 52 tjedna, HbA1c se povećao i u skupini liječenoj duloksetinom i u skupini bolesnika na standardnom liječenju, ali je srednja vrijednost porasta bila za 0,3% veća u skupini koja je primala duloksetin. Vrijednosti glukoze u krvi natašte i ukupnog kolesterola malo su porasle u bolesnika liječenih duloksetinom, dok su iste laboratorijske vrijednosti bile malo snižene u skupini bolesnika na standardnom liječenju.

Vrijednost QT-intervalu korigiranog za srčanu frekvenciju u bolesnika liječenih duloksetinom nije se razlikovala od one viđene u bolesnika koji su primali placebo. Nije bilo klinički značajnih razlika u izmjerenim vrijednostima QT, PR, QRS ni QTcB između bolesnika liječenih duloksetinom i onih koji su uzimali placebo.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim je ispitivanjima duloksetinom liječeno ukupno 509 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem i 241 pedijatrijski bolesnik u dobi od 7 do 17 godina s generaliziranim anksioznim poremećajem. U načelu je profil nuspojava kod primjene duloksetina u djece i adolescenata bio sličan onome zabilježenom u odraslih osoba.

U ukupno 467 pedijatrijskih bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima inicijalno randomizirani za primanje duloksetina, zabilježena je srednja vrijednost smanjenja tjelesne težine od 0,1 kg u

10. tjednu, u usporedbi sa srednjom vrijednošću porasta težine od 0,9 kg u 353 bolesnika koja su primala placebo. Nakon toga je, tijekom četiri do šest mjeseci produžetka ispitivanja, u tih bolesnika u prosjeku primijećena tendencija prema oporavku na početni percentil tjelesne težine koji se očekivao na temelju populacijskih podataka prikupljenih u vršnjaka istog spola.

U ispitivanjima u trajanju do 9 mjeseci, u pedijatrijskih bolesnika liječenih duloksetinom primijećena je ukupna srednja vrijednost smanjenja percentila visine za 1% (smanjenje za 2% u djece (7-11 godina) i porast od 0,3% u adolescenata (12-17 godina)) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja duloksetinom, u dozama od 5400 mg, samim ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva, prvenstveno kod kombiniranog predoziranja, ali i kod primjene samog duloksetina u dozi od približno 1000 mg. Znakovi i simptomi predoziranja (samim duloksetinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima) uključivali su somnolenciju, komu, serotoniniski sindrom, napadaje, povraćanje i tahikardiju.

Nije poznat specifični antidot za duloksetin, ali u slučaju pojave serotoniniskog sindroma može se razmotriti specifično liječenje (primjerice ciproheptadinom i/ili regulacijom temperature). Mora se osigurati prohodnost dišnih putova. Preporučuje se praćenje rada srca i vitalnih znakova, uz provođenje odgovarajućih simptomatskih i suportivnih mjera. Ispiranje želuca može biti indicirano ako se može provesti ubrzo nakon uzimanja lijeka ili u simptomatskih bolesnika. Aktivni ugljen može pridonijeti ograničavanju apsorpcije. Duloksetin ima velik volumen distribucije te forsirana diureza, hemoperfuzija i izmjena perfuzijom vjerojatno ne bi koristile.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antidepresivi. ATK oznaka: N06AX21.

Mehanizam djelovanja

Duloksetin je kombinirani inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA). Slabo inhibira ponovnu pohranu dopamina i ne pokazuje značajan afinitet za histaminske, dopaminske, kolinergičke ni adrenergičke receptore. Duloksetin ovisno o dozi povišuje izvanstaničnu razinu serotonina i noradrenalina u različitim područjima mozga u životinja.

Farmakodinamički učinci

Duloksetin je normalizirao prag boli u nekoliko pretkliničkih modela neuropatske i upalne boli te je umanjio bolno ponašanje u modelu dugotrajne boli. Smatra se da je inhibitorno djelovanje duloksetina na bol rezultat potenciranja descendnih puteva koji inhibiraju bol u središnjem živčanom sustavu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Veliki depresivni poremećaj

Duloksetin je ispitan u kliničkom programu koji je obuhvatio 3158 bolesnika (1285 bolesnik-godina izloženosti) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije za veliki depresivni poremećaj. Djelotvornost

duloksetina pri preporučenoj dozi od 60 mg jednom dnevno pokazana je u tri od tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana kratkoročna ispitivanja fiksnih doza u odraslih ambulantno liječenih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Sveukupno je djelotvornost duloksetina u dnevnim dozama od 60 do 120 mg pokazana u ukupno pet od sedam randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kratkoročnih ispitivanja fiksnih doza u odraslih ambulantno liječenih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Duloksetin se pokazao statistički superiornim u usporedbi s placebo na temelju ukupnog broja bodova prikupljenih Hamiltonovom ljestvicom za ocjenu depresije (engl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) zasnovanom na 17 pokazatelja (uključujući emocionalne i somatske simptome depresije). Stope odgovora na liječenje i remisije bile su također statistički značajno veće pri uzimanju duloksetina nego pri uzimanju placeba. Samo je malen udio bolesnika uključenih u pivotalna klinička ispitivanja imao tešku depresiju (HAM-D na početku liječenja > 25).

U ispitivanju prevencije relapsa, bolesnici koji su reagirali na otvoreno akutno liječenje duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno u trajanju od 12 tjedana randomizirani su ili u skupinu koja je sljedećih 6 mjeseci uzimala duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno ili u skupinu koja je uzimala placebo. Duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno bio je statistički značajno superiorniji u usporedbi s placebo ($p=0,004$) s obzirom na primarnu mjeru ishoda - prevenciju relapsa depresije, mjereno vremenom do pojave relapsa. Incidencija relapsa tijekom 6-mjesečnog razdoblja dvostruko slijepog praćenja iznosila je 17% u bolesnika koji su uzimali duloksetin i 29% u onih koji su uzimali placebo.

Tijekom 52 tjedna placebo kontroliranog dvostruko slijepog ispitivanja, bolesnici s opetovanim velikim depresivnim poremećajem koji su primali duloksetin imali su značajno dulji period bez simptoma ($p<0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Svi bolesnici su prethodno ostvarili odgovor na duloksetin tijekom otvorenog liječenja duloksetinom (28 do 34 tjedna) i to pri dnevnim dozama od 60 do 120 mg. Tijekom 52 tjedna placebo kontrolirane dvostruko slijepo faze liječenja u 14,4% bolesnika liječenih duloksetinom te u 33,1% bolesnika koji su primali placebo došlo je do povratka simptoma depresije ($p<0,001$).

Učinak duloksetina u dozi od 60 mg jednom dnevno u starijih depresivnih bolesnika (≥ 65 godina) posebno je ispitivan u ispitivanju koje je pokazalo statistički značajnu razliku u smanjenju broja bodova na HAM-D17 ljestvici u bolesnika liječenih duloksetinom u odnosu na one koji su uzimali placebo. Podnošljivost duloksetina u dozi od 60 mg jednom dnevno u starijih bolesnika bila je usporediva s onom koja je uočena u mlađih odraslih osoba. Međutim, podaci o starijim bolesnicima izloženima maksimalnoj dozi (120 mg na dan) su ograničeni i stoga se preporučuje oprez kod liječenja ove populacije.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Duloksetin se pokazao statistički značajno superiornijim u odnosu na placebo u pet od pet provedenih ispitivanja, od kojih su četiri bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana kratkoročna ispitivanja, a jedno ispitivanje prevencije relapsa u odraslih bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem.

Duloksetin se pokazao statistički značajno superiornijim u odnosu na placebo, mjereno ukupnim poboljšanjem na Hamiltonovoj ljestvici anksioznosti (HAM-A) i ukupnim funkcijskim oštećenjem prema Sheehanovoj ljestvici onesposobljenosti (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS). Stopa odgovora na liječenje i stopa remisije bile su također više kod primjene duloksetina u usporedbi s placebo. Rezultati djelotvornosti duloksetina bili su usporedivi s rezultatima venlafaksina u smislu poboljšanja ukupnog rezultata na HAM-A ljestvici.

U ispitivanju prevencije relapsa bolesnici koji su reagirali na otvoreno akutno liječenje duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno u trajanju od 6 mjeseci randomizirani su ili u skupinu koja je sljedećih 6 mjeseci uzimala duloksetin ili u skupinu koja je uzimala placebo. Duloksetin u dozi od 60 do 120 mg jednom dnevno bio je statistički značajno superiorniji u odnosu na placebo ($p<0,001$) u prevenciji relapsa, mjereno vremenom do pojave relapsa. Incidencija relapsa tijekom

6-mjesečnog razdoblja dvostruko slijepog praćenja iznosila je 14% u bolesnika koji su uzimali duloksetin i 42% u onih koji su uzimali placebo.

Djelotvornost duloksetina u dozi od 30-120 mg (fleksibilno doziranje) jednom dnevno u starijih bolesnika (> 65 godina) s generaliziranim anksioznim poremećajem ocijenjena je u ispitivanju koje je pokazalo statistički značajno poboljšanje ukupnog broja bodova na HAM-A ljestvici u bolesnika liječenih duloksetinom u odnosu na one koji su uzimali placebo. Djelotvornost i sigurnost duloksetina u dozi od 30-120 mg jednom dnevno u starijih bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem bile su slične onima primijećenima u ispitivanjima mladih odraslih bolesnika. Međutim, podaci o starijim bolesnicima izloženima maksimalnoj dozi (120 mg na dan) su ograničeni i stoga se preporučuje oprez kod primjene te doze u populaciji starijih bolesnika.

Bol kod dijabetičke periferne neuropatije

Djelotvornost duloksetina u liječenju boli kod dijabetičke neuropatije utvrđena je u dva randomizirana, 12-tjedna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja fiksnih doza u odraslih (u dobi od 22 do 88 godina) koji su imali bolnu dijabetičku neuropatiju najmanje 6 mjeseci. Bolesnici koji su zadovoljavali dijagnostičke kriterije za veliki depresivni poremećaj nisu bili uključeni u ova ispitivanja. Primarna mjera ishoda bila je tjedna srednja vrijednost 24-satnog prosjeka boli, koje su bolesnici svakodnevno bilježili u dnevnik prema Likertovoj ljestvici s 11 bodova.

U oba je ispitivanja duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno i 60 mg dva puta dnevno značajno umanjio bol u usporedbi s placebo. U nekih je bolesnika učinak bio vidljiv u prvom tjednu liječenja. Razlika u srednjoj vrijednosti poboljšanja između dva aktivna načina liječenja nije bila značajna. Smanjenje prijavljene boli za najmanje 30% zabilježeno je u približno 65% bolesnika liječenih duloksetinom, naspram 40% bolesnika koji su uzimali placebo. Smanjenje boli od najmanje 50% zabilježeno je u 50% bolesnika liječenih duloksetinom i 26% bolesnika koji su primali placebo. Stope kliničkog odgovora (smanjenje boli za 50% ili više) analizirane su ovisno o tome je li se u bolesnika tijekom liječenja javila somnolencija. Među bolesnicima koji nisu osjetili somnolenciju klinički odgovor je uočen u 47% bolesnika koji su primali duloksetin te 27% bolesnika koji su primali placebo. Stope kliničkog odgovora među bolesnicima u kojih se javila somnolencija iznosile su 60% za one koji su uzimali duloksetin i 30% za one koji su uzimali placebo. U bolesnika u kojih se bol nije smanjila za 30% unutar 60 dana liječenja nije bilo vjerojatno da će se to ostvariti daljnjim liječenjem.

U otvorenom dugotrajnom nekontroliranom ispitivanju smanjenje boli u bolesnika koji su reagirali na 8-tjedno akutno liječenje duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno održalo se tijekom sljedećih 6 mjeseci, mjereno promjenom 24-satnih podataka o prosječnoj boli u kratkom upitniku o boli (engl. *Brief Pain Inventory*, BPI).

Pedijatrijska populacija

Duloksetin nije ispitivan u bolesnika mladih od 7 godina.

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja s paralelnim skupinama, u kojima je sudjelovalo 800 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (vidjeti dio 4.2). Ta su dva ispitivanja obuhvaćala 10-tjednu akutnu fazu kontroliranu placebo i aktivnim lijekom (fluoksetinom), nakon koje je uslijedio 6-mjesečni, aktivnim lijekom kontrolirani, produžetak ispitivanja. Ni skupina koja je primala duloksetin (30-120 mg) ni kontrolna skupina koja je primala aktivni lijek (fluoksetin 20-40 mg) nisu se statistički razlikovale od skupine koja je primala placebo u smislu promjene ukupnoga broja bodova na ljestvici depresije u djece (engl. *Children's Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R) od početka do završetka ispitivanja. Prekid liječenja zbog nuspojava bio je češći u bolesnika koji su uzimali duloksetin u usporedbi s bolesnicima liječenima fluoksetinom, a najčešći je uzrok bila mučnina. Tijekom 10-tjednog razdoblja akutnog liječenja prijavljena su suicidalna ponašanja (duloksetin 0/333 [0%], fluoksetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja od 36 tjedana, suicidalno ponašanje pojavilo se u 6 od 333 bolesnika prvotno randomizirana za primanje duloksetina te u 3 od 225 bolesnika prvotno randomizirana za liječenje fluoksetinom (incidencija prilagođena za izloženost iznosila je 0,039 događaja po bolesnik-godini za duloksetin te 0,026 za fluoksetin). Osim toga, u jednog

bolesnika koji je prešao s placeba na duloksetin se suicidalno ponašanje pojavilo tijekom liječenja duloksetinom.

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u 272 bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s generaliziranim anksioznim poremećajem. Ispitivanje se sastojalo od 10-tjedne akutne faze kontrolirane placebom, iza koje je slijedilo 18-tjedno razdoblje produžetka liječenja. U ovom se ispitivanju koristio fleksibilan režim doziranja kako bi se omogućilo polagano povećavanje doze s 30 mg jednom dnevno do viših doza (najviše 120 mg jednom dnevno). Liječenje duloksetinom pokazalo je statistički značajno veće poboljšanje simptoma generaliziranog anksioznog poremećaja, mjereno rezultatom težine generaliziranog anksioznog poremećaja na ljestvici za ocjenu anksioznosti u djece (engl. *Pediatric Anxiety Rating Scale*, PARS) (srednja vrijednost razlike između duloksetina i placeba iznosila je 2,7 bodova [95% CI 1,3-4,0]) nakon 10 tjedana liječenja. Održanje učinka nije ocijenjeno. Tijekom 10-tjedne akutne faze liječenja nije bilo statistički značajne razlike između skupina koje su primale duloksetin odnosno placebo s obzirom na prekid liječenja zbog nuspojava. U dva bolesnika koja su nakon akutne faze prešla s placeba na duloksetin zabilježeno je suicidalno ponašanje tijekom liječenja duloksetinom u produžetku ispitivanja. Nije donesen zaključak o ukupnom omjeru koristi i rizika u ovoj dobnoj skupini (vidjeti i dijelove 4.2 i 4.8).

Provedeno je jedno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim sindromom primarne fibromialgije (engl. *juvenile primary fibromyalgia syndrome*, JPFS), u kojem se rezultati primarne mjere ishoda za djelotvornost u skupini liječenoj duloksetinom nisu razlikovali od onih u skupini koja je primala placebo. Dakle, nema dokaza za djelotvornost u toj populaciji pedijatrijskih bolesnika. To randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje duloksetina s paralelnim skupinama provedeno je u 184 adolescenta s JPFS-om u dobi od 13 do 18 godina (srednja vrijednost dobi: 15,53 godine). Ispitivanje je uključivalo 13-tjedno dvostruko slijepo razdoblje u kojem su bolesnici bili randomizirani na dnevno primanje ili duloksetina u dozi od 30 mg/60 mg ili placebo. Duloksetin nije pokazao djelotvornost u ublažavanju boli, što se mjerilo prosječnim rezultatom za bol u kratkom upitniku o boli (engl. *brief pain inventory*, BPI), koji je bio primarna mjera ishoda: srednja vrijednost promjene prosječnog BPI rezultata za bol od početka ispitivanja do 13. tjedna, izračunata metodom najmanjih kvadrata, iznosila je -0,97 u skupini koja je primala placebo u odnosu na -1,62 u skupini liječenoj duloksetinom u dozi od 30/60 mg ($p = 0,052$). Rezultati ovog ispitivanja vezani uz sigurnost lijeka bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom duloksetina.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja duloksetina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju velikog depresivnog poremećaja, boli kod dijabetičke neuropatije i generaliziranog anksioznog poremećaja. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Duloksetin se primjenjuje u obliku samo jednog enantiomera. Opsežno se metabolizira oksidacijskim enzimima (CYP1A2 i polimorfnim CYP2D6), nakon čega se konjugira. Farmakokinetika duloksetina pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost (općenito 50-60%), dijelom zbog spola, dobi, pušenja i statusa metabolizma posredovanog pomoću CYP2D6.

Apsorpcija

Duloksetin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, pri čemu se C_{max} postiže 6 sati nakon uzimanja doze. Apsolutna bioraspodivnost duloksetina nakon peroralne primjene iznosi od 32% do 80% (srednja vrijednost 50%). Hrana produljuje vrijeme do postizanja vršne koncentracije sa 6 na 10 sati te donekle smanjuje opseg apsorpcije (za oko 11%). Navedene promjene nemaju kliničkog značaja.

Distribucija

Približno 96% duloksetina veže se za ljudske proteine plazme. Duloksetin se veže i za albumin i za alfa-1-kiselni glikoprotein. Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije ne utječe na vezanje za proteine.

Biotransformacija

Duloksetin se opsežno metabolizira, a metaboliti se izlučuju prvenstveno u mokraću. Citokromi P450-2D6 i 1A2 kataliziraju stvaranje dvaju glavnih metabolita, glukuronidnog konjugata 4-hidroksi duloksetina i sulfatnog konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na temelju rezultata ispitivanja *in vitro*, metaboliti duloksetina u krvnom optoku smatraju se farmakološki neaktivnima. Farmakokinetika duloksetina u bolesnika koji su spori metabolizatori na CYP2D6 nije posebno ispitivana. Malobrojni podaci ukazuju na to da je razina duloksetina u plazmi viša u tih bolesnika.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije duloksetina kreće se u rasponu od 8 do 17 sati (srednja vrijednost 12 sati). Klirens duloksetina iz plazme nakon intravenski primijenjene doze kreće se u rasponu od 22 l/h do 46 l/h (srednja vrijednost 36 l/h). Prividni klirens duloksetina iz plazme nakon peroralno primijenjene doze kreće se u rasponu od 33 do 261 l/h (srednja vrijednost 101 l/h).

Posebne populacije bolesnika

Spol

Uočene su razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena (prividni klirens iz plazme u žena je približno 50% manji). S obzirom na preklapanje raspona vrijednosti klirensa, razlike u farmakokinetici između spolova ne opravdavaju preporuku za primjenu niže doze u bolesnica.

Dob

Uočene su razlike u farmakokinetici između mlađih i starijih bolesnika (≥ 65 godina) (u starijih je osoba AUC oko 25% veći, a poluvijek oko 25% dulji), premda veličina ovih razlika nije dovoljna da bi se opravdalo prilagođavanje doze. Općenito se u liječenju starijih osoba nalaže oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije

Bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti, koji su na dijalizi, imali su dvostruko više vrijednosti C_{max} i AUC-a duloksetina nego zdravi ispitanici. Podaci o farmakokinetici duloksetina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni.

Oštećenje jetrene funkcije

Umjereno teška bolest jetre (Child Pugh stadij B) utjecala je na farmakokinetiku duloksetina. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, u bolesnika s umjereno teškom bolešću jetre je prividni klirens duloksetina iz plazme bio je 79% manji, prividan poluvijek 2,3 puta dulji, a AUC 3,7 puta veći. Farmakokinetika duloksetina i njegovih metabolita nije ispitivana u bolesnika s blagom ni u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre.

Dojilje

Raspoloživost duloksetina ispitana je u 6 dojilja kojima je prošlo najmanje 12 tjedana od poroda. Duloksetin je pronađen u majčinom mlijeku, a koncentracije u majčinom mlijeku u stanju dinamičke ravnoteže iznose otprilike jednu četvrtinu koncentracija u plazmi. Količina duloksetina u majčinom mlijeku iznosi približno 7 μ g/dan ako majke uzimaju dozu od 40 mg dva puta dnevno. Dojenje nije utjecalo na farmakokinetiku duloksetina.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika duloksetina nakon peroralne primjene doze od 20-120 mg jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem okarakterizirana je uz pomoć analiza populacijskih modela na temelju podataka iz 3 ispitivanja. Modelom predviđene

koncentracije duloksetina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika uglavnom su bile unutar raspona koncentracija primijećenih u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Duloksetin se nije pokazao genotoksičnim u standardnom kompletu testova niti kancerogenim u štakora. Pri ispitivanju kancerogenosti u štakora uočene su multinuklearne stanice u jetri, ali ne i druge histopatološke promjene. Mehanizam u podlozi te pojave kao ni njezin klinički značaj nisu poznati. U ženki miševa koje su primale duloksetin tijekom 2 godine uočena je povećana incidencija hepatocelularnih adenoma i karcinoma, ali samo kod visokih doza (144 mg/kg/dan); no to se smatra posljedicom indukcije mikrosomalnih jetrenih enzima. Nije poznato koliko su ti podaci dobiveni u miševa značajni za ljude. U ženki štakora koje su primale duloksetin (45 mg/kg/dan) prije i tijekom parenja te u ranoj fazi graviditeta uočen je smanjen unos hrane i smanjenje tjelesne težine, prekid estrusnog ciklusa, smanjen indeks živookoćene mladunčadi, smanjeno preživljenje mladunčadi te zaostajanje u rastu mladunčadi pri razini sustavne izloženosti koja je odgovarala maksimalnoj kliničkoj izloženosti (AUC). U istraživanju embriotoksičnosti u kunića uočena je povećana incidencija kardiovaskularnih i koštanih malformacija pri sustavnoj izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (AUC). U drugom ispitivanju u kojem se ispitivala veća doza druge soli duloksetina nisu uočene malformacije. U ispitivanjima prenatalne/postnatalne toksičnosti u štakora duloksetin je izazvao štetne učinke na ponašanje mladunčadi pri izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (AUC).

Ispitivanja u mladim štakora ukazala su na prolazne učinke na neurološki status, ali i značajno smanjenje tjelesne težine i unosa hrane, indukciju jetrenih enzima te vakuolizaciju jetrenih stanica pri dozi od 45 mg/kg na dan. Opći profil toksičnosti duloksetina u mladim štakora bio je sličan onome u odraslih štakora. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci iznosila je 20 mg/kg na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

šećerne kuglice (saharoza, kukuruzni škrob)
hipromeloza
makrogol
krospovidon
talk
saharoza
hipromelozaftalat
dietilftalat

30 mg kapsule

Ovojnica kapsule

boja *Brilliant blue* (E133)
titanijev dioksid (E171)
želatina
zlatna tinta

Zlatna tinta sadrži

šelak
propilenglikol
jaku otopinu amonijaka

žuti željezov oksid (E172)

60 mg kapsule

Ovojnica kapsule:

boja *Brilliant blue* (E133)
žuti željezov oksid (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina
bijela tinta

Bijela tinta sadrži:

šelak
propilenglikol
natrijev hidroksid
povidon
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PVC/PCTFE/aluminij ili PVC/PE/PVdC/aluminij blister pakiranja: 2 godine

OPA/aluminij/PVC-aluminij blister pakiranje: 3 godine

Bočice: 3 godine

Samo za bočice:

Nakon otvaranja iskoristiti u roku od 180 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 mg kapsule

Pakiranje s PVC/PCTFE/aluminij blisterima ili s OPA/aluminij/PVC-aluminij blisterima koje sadrži 7, 14, 28, 98 tvrdih želučanootpornih kapsula i višekratno pakiranje („multipack“) koje sadrži 98 kapsula u dvije kutije od kojih svaka sadrži 49 tvrdih želučanootpornih kapsula.

Pakiranje s PVC/PE/PVdC/aluminij blisterima koji sadrži 7, 14, 28, 49, 98 želučanootpornih kapsula i višekratno pakiranje („multipack“) koje sadrži 98 (2 pakiranja od 49) tvrdih želučanootpornih kapsula.

Pakiranje s PVC/PCTFE/aluminij perforiranim blisterima ili s OPA/aluminij/PVC-aluminij perforiranim blisterima, djeljivima na jedinične doze koji sadrži 7 x 1, 28 x 1 i 30 x 1 tvrdu želučanootporna kapsulu.

Pakiranje s PVC/PVdC/aluminij perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze koji sadrži 7 x 1 i 28 x 1 tvrdu želučanootporna kapsulu.

Pakiranje s HDPE bočicom sa sredstvom za sušenje koja sadrži 30, 100, 250 i 500 tvrdih želučanootpornih kapsula.

60 mg kapsule

Pakiranje s PVC/PCTFE/aluminij ili s OPA/aluminij/PVC-aluminij blisterima koje sadrži 14, 28, 84, 98 tvrdih želučanootpornih kapsula i višekratno pakiranje („multipack“) koje sadrži 98 kapsula u dvije kutije od kojih svaka sadrži 49 tvrdih želučanootpornih kapsula.

Pakiranje s PVC/PE/PVdC/aluminij blisterima koji sadrži 14, 28, 49, 98 želučanootpornih kapsula i višekratno pakiranje („multipack“) koje sadrži 98 (2 pakiranja od 49) tvrdih želučanootpornih kapsula.

Pakiranje s PVC/PCTFE/aluminij perforiranim blisterima ili s OPA/aluminij/PVC-aluminij perforiranim blisterima, djeljivima na jedinične doze koji sadrži 28 x 1, 30 x 1 i 100 x 1 tvrdu želučanootporna kapsulu.

Pakiranje s PVC/PVdC/aluminij perforiranim blisterima, djeljivima na jedinične doze koji sadrži 28 x 1 tvrdu želučanootporna kapsulu.

Pakiranje s HDPE bočicom sa sredstvom za sušenje koja sadrži 30, 100, 250 i 500 tvrdih želučanootpornih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

30 mg kapsule

EU/1/15/1010/001 7 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/002 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/003 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/004 7 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/005 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/006 30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/007 30 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/008 100 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/009 250 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/010 500 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/021 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/022 7 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/023 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/024 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/025 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/026 7 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/027 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/028 30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/037 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)

EU/1/15/1010/038 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/041 7 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/042 7 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/043 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/044 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/045 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/046 49 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/047 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/048 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)

60 mg kapsule

EU/1/15/1010/011 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/012 84 tvrde želučanootporne kapsule
EU/1/15/1010/013 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/014 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/015 30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/016 100 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/017 30 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/018 100 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/019 250 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/020 500 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/029 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/030 84 tvrde želučanootporne kapsule
EU/1/15/1010/031 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/032 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/033 30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/034 100 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/035 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/036 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/039 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/040 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/049 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/050 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/051 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/052 49 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/053 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/054 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. lipanj 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irska

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
2900
Mađarska

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahitjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BLISTERA ZA 30 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 30 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 30 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

7 tvrdih želučanootpornih kapsula
14 tvrdih želučanootpornih kapsula
28 tvrdih želučanootpornih kapsula
49 tvrdih želučanootpornih kapsula
98 tvrdih želučanootpornih kapsula
7 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/001 7 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/002 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/003 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/004 7 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/005 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/006 30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/021 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/022 7 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/023 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/024 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/025 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/026 7 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/027 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/028 30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/041 7 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/042 7 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/043 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/044 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/045 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/046 49 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/047 98 tvrdih želučanootpornih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Duloxetine Mylan 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA BLISTERA ZA 30 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE ZA VIŠEKRATNO („MULTIPACK“) PAKIRANJE S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 30 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 30 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

Višekratno pakiranje („multipack“): 98 kapsula u dvije kutije od kojih svaka sadrži 49 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/037 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/038 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/048 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Duloxetine Mylan 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJA KUTIJA BLISTERA ZA 30 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE
ZA VIŠEKRATNO („MULTIPACK“) PAKIRANJE S PLAVIM OKVIROM**

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 30 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 30 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

49 tvrdih želučanootpornih kapsula
Sastavni dio višekratnog pakiranja („multipack“), ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/037 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/038 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/048 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 30 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 30 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOČICE ZA 30 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 30 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 30 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

30 tvrdih želučanootpornih kapsula
100 tvrdih želučanootpornih kapsula
250 tvrdih želučanootpornih kapsula
500 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Iskoristiti u roku od 6 mjeseci nakon otvaranja.

Datum otvaranja:.....

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/007 30 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/008 100 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/009 250 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/010 500 tvrdih želučanootpornih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Duloxetine Mylan 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI ZA 30 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 30 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 30 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

30 tvrdih želučanootpornih kapsula
100 tvrdih želučanootpornih kapsula
250 tvrdih želučanootpornih kapsula
500 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Iskoristiti u roku od 6 mjeseci nakon otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/007 30 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/008 100 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/009 250 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/010 500 tvrdih želučanootpornih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BLISTERA ZA 60 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 60 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

14 tvrdih želučanootpornih kapsula
28 tvrdih želučanootpornih kapsula
49 tvrdih želučanootpornih kapsula
84 tvrde želučanootporne kapsule
98 tvrdih želučanootpornih kapsula
28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
100 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/011 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/012 84 tvrde želučanootporne kapsule
EU/1/15/1010/013 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/014 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/015 30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/016 100 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/029 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/030 84 tvrde želučanootporne kapsule
EU/1/15/1010/031 98 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/032 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/033 30 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/034 100 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/035 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/036 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/049 14 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/050 28 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/051 28 x 1 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/052 49 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/053 98 tvrdih želučanootpornih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Duloxetine Mylan 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA BLISTERA ZA 60 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE ZA VIŠEKRATNO („MULTIPACK“) PAKIRANJE S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 60 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

Višekratno pakiranje („multipack“): 98 kapsula u dvije kutije od kojih svaka sadrži 49 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/039 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/040 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/054 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Duloxetine Mylan 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA BLISTERA ZA 60 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE ZA VIŠEKRATNO („MULTIPACK“) PAKIRANJE S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 60 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

49 tvrdih želučanootpornih kapsula
Sastavni dio višekratnog pakiranja („multipack“), ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/039 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/040 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)
EU/1/15/1010/054 98 tvrdih želučanootpornih kapsula (2 pakiranja od 49)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 60 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 60 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOČICE ZA 60 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 60 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

30 tvrdih želučanootpornih kapsula
100 tvrdih želučanootpornih kapsula
250 tvrdih želučanootpornih kapsula
500 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Iskoristiti u roku od 6 mjeseci nakon otvaranja.

Datum otvaranja:.....

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/017 30 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/018 100 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/019 250 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/020 500 tvrdih želučanootpornih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Duloxetine Mylan 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU ZA 60 MG TVRDE ŽELUČANOOTPORNE KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Duloxetine Mylan 60 mg tvrde želučanootporne kapsule
duloksetin

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna kapsula sadrži 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu.
Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde želučanootporne kapsule

30 tvrdih želučanootpornih kapsula
100 tvrdih želučanootpornih kapsula
250 tvrdih želučanootpornih kapsula
500 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Iskoristiti u roku od 6 mjeseci nakon otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1010/017 30 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/018 100 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/019 250 tvrdih želučanootpornih kapsula
EU/1/15/1010/020 500 tvrdih želučanootpornih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Duloxetine Mylan 30 mg tvrde želučanootporne kapsule Duloxetine Mylan 60 mg tvrde želučanootporne kapsule duloksetin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Duloxetine Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Duloxetine Mylan
3. Kako uzimati lijek Duloxetine Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Duloxetine Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Duloxetine Mylan i za što se koristi

Duloxetine Mylan sadrži djelatnu tvar duloksetin. Duloxetine Mylan povećava razinu serotonina i noradrenalina u živčanom sustavu.

Duloxetine Mylan se primjenjuje u odraslih za liječenje:

- depresije
- generaliziranog anksioznog poremećaja (kroničnog osjećaja tjeskobe ili nervoze)
- boli kod dijabetičke neuropatije (često se opisuje kao goruća, probadajuća, žareća, sijevajuća ili tupa bol ili kao bol nalik elektrošoku. Moguć je gubitak osjeta u zahvaćenom području ili osjeti poput dodira, topline, hladnoće ili pritiska mogu izazvati bol).

U većine osoba s depresijom ili tjeskobom Duloxetine Mylan počinje djelovati unutar dva tjedna nakon početka liječenja, ali može biti potrebno 2-4 tjedna prije nego što se počnete osjećati bolje. Obavijestite svoga liječnika ako se nakon toga razdoblja ne počnete osjećati bolje. Liječnik Vam može nastaviti propisivati lijek Duloxetine Mylan i nakon što se počnete osjećati bolje, kako bi se spriječio povratak depresije ili tjeskobe.

Osobama koje pate od boli kod dijabetičke neuropatije može biti potrebno nekoliko tjedana prije nego što se počnu osjećati bolje. Obratite se svom liječniku ako se ne budete osjećali bolje nakon 2 mjeseca.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Duloxetine Mylan

NEMOJTE uzimati lijek Duloxetine Mylan:

- ako ste alergični na duloksetin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate bolest jetre
- ako imate tešku bolest bubrega
- ako uzimate ili ste u posljednjih 14 dana uzimali drugi lijek koji se zove inhibitor monoamino oksidaze (MAOI) (pogledajte 'Drugi lijekovi i Duloxetine Mylan')
- ako uzimate fluvoksamin, koji se obično koristi za liječenje depresije, ciprofloksacin ili enoksacin, koji se koriste za liječenje nekih infekcija

- ako uzimate druge lijekove koji sadrže duloksetin (pogledajte 'Drugi lijekovi i Duloxetine Mylan')

Obratite se svom liječniku ako imate visok krvni tlak ili srčanu bolest. Liječnik će Vam reći smijete li uzimati lijek Duloxetine Mylan.

Upozorenja i mjere opreza

U nastavku su naveden razlozi zbog kojih Duloxetine Mylan možda nije prikladan za Vas. Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Duloxetine Mylan:

- ako već uzimate druge lijekove za liječenje depresije ili lijekove poznate kao opiodi koji se upotrebljavaju za ublažavanje boli ili liječenje ovisnosti o opiodima (drogama). Uzimanje ovih lijekova zajedno s lijekom Duloxetine Mylan može dovesti do serotoniniskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (pogledajte „Drugi lijekovi i Duloxetine Mylan“).
- ako uzimate biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*)
- ako imate bolest bubrega
- ako ste imali napadaje (konvulzije)
- ako ste imali maniju
- ako patite od bipolarnog poremećaja
- ako imate tegobe s očima poput određenih vrsta glaukoma (povišen očni tlak)
- ako u povijesti bolesti imate poremećaje krvarenja (sklonost pojavi modrica), osobito ako ste trudni (pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“)
- imate rizik od pojave niske razine natrija (primjerice, ako uzimate diuretike, osobito ako ste starija osoba)
- ako se trenutačno liječite nekim drugim lijekom koji može izazvati oštećenje jetre
- ako uzimate druge lijekove koji sadrže duloksetin (pogledajte 'Drugi lijekovi i Duloxetine Mylan')

Duloxetine Mylan može izazvati osjećaj nemira ili nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Obavijestite svoga liječnika ako se to dogodi Vama.

Lijekovi poput Duloxetine Mylan (takozvani SSRI-ovi/SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4). U nekim su se slučajevima ti simptomi nastavili nakon prestanka liječenja.

Samoubilačke misli i pogoršanje depresije ili anksioznog poremećaja

Ako ste depresivni i/ili imate anksiozni poremećaj, ponekad Vam se mogu javiti misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. To se može pojačati na početku liječenja antidepresivima jer je svim tim lijekovima potrebno neko vrijeme da počnu djelovati, obično oko dva tjedna, a ponekad i dulje.

Veća je vjerojatnost da će Vam se pojaviti takve misli:

- ako ste prethodno razmišljali o samoubojstvu ili samoozljeđivanju
- ako ste mlađa odrasla osoba. Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su povećan rizik od samoubilačkog ponašanja u odraslih koji su mlađi od 25 godina, a zbog psihijatrijskih stanja su liječeni antidepresivima.

Ako u bilo kojem trenutku pomislite na samoozljeđivanje ili samoubojstvo, odmah se javite svom liječniku ili idite u bolnicu.

Može Vam koristiti ako kažete članu obitelji ili bliskom prijatelju da ste depresivni ili imate anksiozni poremećaj i zamolite ih da pročitaju ovu uputu. Mogli biste ih zamoliti da Vam kažu ako smatraju da se Vaša depresija ili tjeskoba pogoršavaju ili ako su zabrinuti zbog promjena u Vašem ponašanju.

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina

Duloxetine Mylan se u načelu ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Također, morate znati da bolesnici mlađi od 18 godina koji se liječe ovom skupinom lijekova imaju povećan rizik od pojave nuspojava poput pokušaja samoubojstva, misli o samoubojstvu i neprijateljskog ponašanja (prvenstveno agresivnosti, protivljenja i bijesa). Ipak, Vaš liječnik može propisati lijek Duloxetine Mylan bolesnicima mlađima od 18 godina ako procijeni da je to u njihovu

najboljem interesu. Ako je liječnik propisao lijek Duloxetine Mylan bolesniku mlađem od 18 godina i želite o tome razgovarati, vratite se svom liječniku. Morate obavijestiti liječnika ako se pojavi ili pogorša bilo koji od gore navedenih simptoma kad bolesnik mlađi od 18 godina uzima lijek Duloxetine Mylan. Nadalje, dugoročni sigurnosni učinci lijeka Duloxetine Mylan na rast, sazrijevanje te intelektualni razvoj i razvoj ponašanja nisu još dokazani u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Duloxetine Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Duloksetin, glavni sastojak lijeka Duloxetine Mylan, nalazi se i u nekim drugim lijekovima koji se koriste za liječenje drugih stanja:

- bol kod dijabetičke neuropatije, depresije, tjeskobe i inkontinencije mokraćne

Morate izbjegavati istodobno uzimanje više od jednog takvog lijeka. Provjerite sa svojim liječnikom uzimate li već neki drugi lijek koji sadrži duloksetin.

Liječnik mora donijeti odluku o tome smijete li uzimati lijek Duloxetine Mylan s drugim lijekovima. **Nemojte početi ni prestati uzimati bilo koji lijek, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove, prije nego što to provjerite sa svojim liječnikom.**

Morate reći liječniku i ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

Inhibitore monoaminooksidaze (MAOI): Ne smijete uzimati lijek Duloxetine Mylan ako uzimate ili ste nedavno (u posljednjih 14 dana) uzimali drugi antidepresiv koji se naziva inhibitorom monoaminooksidaze (MAOI). Primjeri inhibitora MAO uključuju moklobemid (antidepresiv) i linezolid (antibiotik). Uzimanje inhibitora MAO zajedno s mnogim lijekovima koji se izdaju na recept, uključujući lijek Duloxetine Mylan, može izazvati ozbiljne, čak i po život opasne nuspojave. Nakon što ste prestali uzimati inhibitor MAO, morate pričekati najmanje 14 dana prije nego počnete uzimati lijek Duloxetine Mylan. Također, nakon što ste prestali uzimati lijek Duloxetine Mylan, morate pričekati najmanje 5 dana prije nego počnete uzimati inhibitor MAO.

Lijekovi koji izazivaju pospanost: Tu se ubrajaju lijekovi koje Vam je propisao liječnik, uključujući benzodiazepine, jake lijekove protiv bolova, antipsihotike, fenobarbital i antihistaminike.

Lijekovi koji povećavaju razinu serotonina: Triptani, triptofan, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (poput paroksetina i fluoksetina), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (poput venlafaksina), triciklički antidepresivi (poput klomipramina, amitriptilina), gospina trava, inhibitori MAO (poput moklobemida i linezolida), opiodi (poput buprenorfina, tramadola i petidina). Ti lijekovi mogu imati interakciju s lijekom Duloxetine Mylan i mogu Vam se pojaviti simptomi kao što su nehotične ritmičke kontrakcije mišića, uključujući mišiće koji kontroliraju pokrete oka, uznemirenost (agitaciju), halucinacije, komu, prekomjerno znojenje, nevoljno drhtanje (tremor), pretjerane reflekse, povećanu napetost mišića, tjelesnu temperaturu iznad 38 °C. Obratite se liječniku u slučaju takvih simptoma jer oni mogu ukazivati na serotoninski sindrom, stanje koje može biti opasno po život.

Oralni antikoagulansi i antitrombotici: Lijekovi koji razrjeđuju krv ili sprečavaju zgrušavanje krvi. Ti lijekovi mogu povećati rizik od krvarenja.

Duloxetine Mylan s hranom, pićem i alkoholom

Duloxetine Mylan se može uzimati s hranom ili bez nje. Budite oprezni ako pijete alkohol dok se liječite lijekom Duloxetine Mylan.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili pokušavate zatrudnjeti dok uzimate lijek Duloxetine Mylan. Smijete uzimati lijek Duloxetine Mylan tek nakon što razgovarate s liječnikom o mogućim koristima i rizicima za nerođeno dijete.
- Budite sigurni da primalja i/ili liječnik znaju da uzimate lijek Duloxetine Mylan. Kada se uzimaju tijekom trudnoće, slični lijekovi (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) mogu povećati rizik od nastanka ozbiljnog stanja za bebu, zvanog trajna plućna hipertenzija novorođenčeta (PPHN), zbog koje dijete ubrzano diše i koža mu izgleda modra. Ti simptomi obično nastupaju u prva 24 sata nakon djetetova rođenja. Ako se to dogodi Vašoj bebi, odmah se javite primalji i/ili liječniku.
- Ako uzimate lijek Duloxetine Mylan pred kraj trudnoće, Vaša beba može imati određene simptome kada se rodi. Oni se obično javljaju pri porodu ili unutar nekoliko dana od rođenja djeteta. Ovi simptomi mogu uključivati mlohawe mišiće, drhtanje, nervozne pokrete, poteškoće s hranjenjem, poteškoće s disanjem i napadaje. Ako Vaša beba ima bilo koji od ovih simptoma kada se rodi, ili ste zabrinuti zbog bebina zdravlja, obratite se liječniku ili primalji koji će Vas savjetovati.
- Ako uzimate lijek Duloxetine Mylan pred kraj trudnoće, postoji povećan rizik od prekomjernog vaginalnog krvarenja ubrzo nakon poroda, osobito ako u povijesti bolesti imate poremećaje krvarenja. Vaš liječnik ili primalja trebaju znati da uzimate duloksetin, kako bi Vas mogli savjetovati.
- Dostupni podaci o primjeni duloksetina tijekom prva tri mjeseca trudnoće ne ukazuju na povećan ukupan rizik od prirodnih mana općenito u djece. Ako se Duloxetine Mylan uzima u drugoj polovici trudnoće, može postojati povećan rizik od prijevremenog rođenja djeteta (6 dodatnih prijevremenih poroda na svakih 100 žena koje uzimaju duloksetin u drugoj polovici trudnoće), prvenstveno između 35. i 36. tjedna trudnoće.
- Obavijestite svog liječnika ako dojite. Ne preporučuje se uzimanje lijeka Duloxetine Mylan za vrijeme dojenja. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Duloxetine Mylan može izazvati pospanost ili omaglicu. Nemojte voziti niti rukovati alatima ni strojevima dok ne vidite kako će Duloxetine Mylan utjecati na Vas.

Duloxetine Mylan sadrži saharozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s njime prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Duloxetine Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Duloxetine Mylan se uzima kroz usta. Kapsulu morate progutati cijelu s vodom.

Za depresiju i bol kod dijabetičke neuropatije:

Uobičajena doza lijeka Duloxetine Mylan je 60 mg jednom na dan, no liječnik će Vam propisati dozu koja Vama najbolje odgovara.

Za generalizirani anksiozni poremećaj:

Uobičajena početna doza lijeka Duloxetine Mylan je 30 mg jednom na dan, nakon čega će većina bolesnika primati 60 mg jednom na dan, no liječnik će propisati dozu koja Vama najbolje odgovara. Doza se može povisiti do 120 mg na dan, ovisno o Vašem odgovoru na lijek Duloxetine Mylan.

Možda ćete se lakše sjetiti da morate uzeti lijek Duloxetine Mylan ako ga svakog dana budete uzimali u isto vrijeme.

Razgovarajte s liječnikom o tome koliko dugo trebate uzimati lijek Duloxetine Mylan. Nemojte prestati uzimati lijek Duloxetine Mylan niti mijenjati dozu lijeka a da se prethodno niste posavjetovali sa svojim liječnikom. Važno je na pravilan način liječiti Vaše stanje kako biste se osjećali bolje. Ako se ne liječi, bolest se možda neće povući, a može postati još ozbiljnija i teža za liječenje.

Ako uzmete više lijeka Duloxetine Mylan nego što ste trebali

Ako ste uzeli veću količinu lijeka Duloxetine Mylan nego Vam je liječnik propisao, odmah nazovite svog liječnika ili ljekarnika. Simptomi predoziranja uključuju pospanost, komu, serotoninški sindrom (rijetka reakcija koja može izazvati osjećaj velike sreće, omamljenost, nespretnost, nemir, osjećaj poput opijenosti, vrućicu, znojenje ili ukočenost mišića), napadaje, povraćanje i ubrzan rad srca.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Duloxetine Mylan

Ako propustite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je već vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i uzmite samo jednu dozu kao inače. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nemojte u jednome danu uzeti više od propisane dnevne doze lijeka Duloxetine Mylan.

Ako prestanete uzimati lijek Duloxetine Mylan

NEMOJTE prestati uzimati kapsule a da se prethodno niste posavjetovali sa svojim liječnikom, čak i ako se osjećate bolje. Ako liječnik smatra da Vam Duloxetine Mylan više ne treba, uputit će Vas da dozu postupno smanjujete tijekom najmanje 2 tjedna prije nego što potpuno prestanete uzimati lijek.

U nekih bolesnika koji naglo prestanu uzimati lijek Duloxetine Mylan javle se simptomi kao što su:

- omaglica, trnci ili osjeti nalik strujnom udaru (osobito u glavi), smetnje spavanja (živopisni snovi, noćne more, nemogućnost spavanja), umor, pospanost, nemir ili uznemirenost, tjeskoba, mučnina ili povraćanje, nevoljno drhtanje (tremor), glavobolja, bol u mišićima, razdražljivost, proljev, prekomjerno znojenje ili vrtoglavica.

Ti simptomi obično nisu ozbiljni, a povlače se za nekoliko dana, no imate li simptome koji Vas zabrinjavaju, obratite se liječniku za savjet.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Te su nuspojave obično blage do umjerene i često prestaju nakon nekoliko tjedana.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja, pospanost
- mučnina, suha usta

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- gubitak teka
- tegobe sa spavanjem, uznemirenost, smanjena seksualna želja, tjeskoba, poteškoće ili nemogućnost postizanja orgazma, neuobičajeni snovi
- omaglica, tromost, nevoljno drhtanje, utrnulost, uključujući obamrlost, bockanje ili trnci na koži
- zamućen vid
- zujanje/zvonjava u ušima (doživljaj zvuka u ušima kada nema vanjskog zvuka)

- osjećaj lupanja srca u prsnom košu
- povišen krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine
- pojačano zijevanje
- zatvor, proljev, bol u želucu, povraćanje, žgaravica ili probavne tegobe, vjetrovi
- pojačano znojenje, osip (koji svrbi)
- bol u mišićima, grč mišića
- bolno mokrenje, često mokrenje
- otežano postizanje erekcije, promjene u ejakulaciji
- padovi (najčešće u starijih osoba), umor
- gubitak tjelesne težine

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina koji boluju od depresije i liječe se ovim lijekom na početku su liječenja izgubili na tjelesnoj težini. Nakon 6 mjeseci liječenja njihova je tjelesna težina porasla i izjednačila se s tjelesnom težinom djece i adolescenata iste dobi i spola.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala grla koja uzrokuje promuklost
- samoubilačke misli, tegobe sa spavanjem, škripanje ili stiskanje zubima, dezorijentiranost, nedostatak motivacije
- iznenadni nevoljni trzaji ili grčevi mišića, osjećaj nemira ili nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja, nervoza, poteškoće s koncentracijom, promjene osjeta okusa, poteškoće pri kontroliranju pokreta npr. nedostatak koordinacije ili nevoljni pokreti mišića, sindrom nemirnih nogu, loša kvaliteta sna
- proširene zjenice (tamno središte oka), poteškoće s vidom
- omaglica ili vrtoglavica, bol u uhu
- brzi ili nepravilni otkucaji srca
- nesvjestica, omaglica, ošamućenost ili nesvjestica pri ustajanju, hladni prsti na rukama i/ili nogama
- stezanje u grlu, krvarenje iz nosa
- povraćanje krvi ili crna katranasta stolica (feces), gastroenteritis, podrigivanje, otežano gutanje
- upala jetre koja može izazvati bol u trbuhu i žutilo kože ili bjeloočnica
- noćno znojenje, koprivnjača, hladan znoj, osjetljivost na sunčevu svjetlost, povećana sklonost nastanku modrica
- stezanje mišića, trzanje mišića
- otežano mokrenje ili nemogućnost mokrenja, otežan početak mokrenja, potreba za mokrenjem tijekom noći, pojačana potreba za mokrenjem, smanjen protok mokraće
- nenormalno vaginalno krvarenje, nenormalne mjesečnice, uključujući obilne, bolne, neredovite ili produljene mjesečnice, neuobičajeno blage mjesečnice ili izostanak mjesečnice, poremećaj seksualne funkcije, bol u testisima ili mošnji
- bol u prsnom košu, osjećaj hladnoće, žeđ, drhtanje, osjećaj vrućine, nenormalan hod
- porast tjelesne težine
- Duloxetine Mylan može uzrokovati nuspojave kojih možda i niste svjesni, poput povišenih vrijednosti jetrenih enzima ili povišene koncentracije kalija, kreatin fosfokinaze, šećera ili kolesterola u krvi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 do 1000 osoba)

- teška alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu te oticanje jezika ili usana, alergijske reakcije
- smanjena aktivnost štitnjače koja može izazvati umor ili porast tjelesne težine
- dehidracija, niske razine natrija u krvi (uglavnom u starijih osoba; simptomi mogu uključivati omaglicu, slabost, zbunjenost, pospanost ili izrazit umor, mučninu ili povraćanje; ozbiljniji simptomi su nesvjestica, napadaji ili padovi), sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
- samoubilačko ponašanje, manija (prekomjerna aktivnost, brze misli i smanjena potreba za spavanjem), halucinacije, agresivnost i bijes

- "serotonininski sindrom" (rijetka reakcija koja može izazvati osjećaj velike sreće, omamljenost, nespretnost, nemir, osjećaj opijenosti, vrućicu, znojenje ili ukočenost mišića), napadaji
- povišen očni tlak (glaukom)
- upala usta, svjetlocrvena krv u stolici, neugodan zadah, upala debelog crijeva (što dovodi do proljeva)
- zatajenje jetre, žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljna bolest s mjehurićima na koži, ustima, očima i genitalijama), teška alergijska reakcija koja izaziva oticanje lica ili grla (angioedem)
- stezanje mišića čeljusti
- nenormalan miris mokraće
- simptomi menopauze, nenormalan proizvodnja mlijeka u muškaraca ili žena
- kašalj, piskanje pri disanju i nedostatak zraka mogu biti popraćeni visokom temperaturom
- prekomjerno vaginalno krvarenje ubrzo nakon poroda (poslijeporođajno krvarenje)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 000 osoba)

- upala krvnih žila u koži (kutani vaskulitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Duloxetine Mylan

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Samo za bočice:

Iskoristiti u roku od 6 mjeseci od otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Duloxetine Mylan sadrži

Djelatna tvar je duloksetin.

Jedna kapsula sadrži 30 mg ili 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).

Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule: šećerne kuglice (saharoza, kukuruzni škrob), hipromeloza, makrogol, krospovidon, talk, saharoza, hipromelozaftalat, dietilftalat.

Ovojnica kapsule: boja *Brilliant blue* (E133), žuti željezov oksid (samo 60 mg), titanijev dioksid (E171), želatina i jestiva zlatna tinta (samo 30 mg) ili jestiva bijela tinta (samo 60 mg).

Jestiva zlatna tinta: šelak, propilenglikol, jaka otopina amonijaka, žuti željezov oksid (E172).

Jestiva bijela tinta: šelak, propilenglikol, natrijev hidroksid, povidon, titanijev dioksid (E171).

Kako Duloxetine Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Duloxetine Mylan je tvrda želučanootporna kapsula. Jedna Duloxetine Mylan kapsula sadrži granule duloksetinklorida s ovojnicom koja ih štiti od želučane kiseline.

Duloxetine Mylan dostupan je u 2 jačine: 30 mg i 60 mg.

30 mg kapsule imaju neprozirnu plavu kapicu i neprozirno tijelo bijele boje s oznakom "MYLAN" otisnutom zlatnom tintom iznad oznake "DL 30" na kapici i na tijelu.

60 mg kapsule imaju neprozirnu plavu kapicu i neprozirno tijelo žute boje s oznakom "MYLAN" otisnutom bijelom tintom iznad oznake "DL 60" na kapici i na tijelu.

Duloxetine Mylan 30 mg dostupan je u blister pakiranjima koja sadrže 7, 14, 28, 49, 98 kapsula te u višekratnom pakiranju („multipack“) koje sadrži 98 kapsula u dvije kutije od kojih svaka sadrži 49 kapsula; u perforiranim blister pakiranjima koja sadrže 7 x 1, 28 x 1, 30 x 1 kapsulu i bočicama koje sadrže 30, 100, 250 i 500 kapsula i sredstvo za sušenje. Sredstvo za sušenje ne smije se pojesti.

Duloxetine Mylan 60 mg dostupan je u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 49, 84, 98 kapsula te u višekratnom pakiranju („multipack“) koje sadrži 98 kapsula u dvije kutije od kojih svaka sadrži 49 kapsula; u perforiranim blister pakiranjima koja sadrže 28 x 1, 30 x 1 i 100 x 1 kapsulu i bočicama koje sadrže 30, 100, 250 i 500 kapsula i sredstvo za sušenje. Sredstvo za sušenje ne smije se pojesti.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irska

Proizvođači

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irska

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom, 2900, Mađarska

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ.s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italis S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel.: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s r. o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.