

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

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

Duloxetină Mylan 30 mg capsule gastrorezistente  
Duloxetină Mylan 60 mg capsule gastrorezistente

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

### 30 mg capsule

Fiecare capsulă conține 30 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

*Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă conține sucroză 62,1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 60 mg capsule

Fiecare capsulă conține 60 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

*Excipienți cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă conține sucroză 124,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsule gastrorezistente.

### 30 mg capsule

Capsule cu capac albastru opac și corp alb opac de aproximativ 15,9 mm, inscripționate cu cerneală aurie cu 'MYLAN' și dedesubt 'DL 30' pe capac și corp.

### 60 mg capsule

Capsule cu capac albastru opac și corp galben opac de aproximativ 21,7 mm, inscripționate cu cerneală albă cu 'MYLAN' și dedesubt 'DL 60' pe capac și corp.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul tulburării depresive majore.  
Tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică.  
Tratamentul tulburării de anxietate generalizată.

Duloxetină Mylan este indicat la adulți.  
Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Tulburarea depresivă majoră*

Doza inițială și doza de întreținere recomandată este 60 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studiile clinice au fost evaluate din punctul de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi. Cu toate acestea, nu există dovezi clinice care să sugereze că pacienții care nu răspund la doza inițială recomandată ar putea să beneficieze de creșteri ale dozei.

Răspunsul terapeutic se constată de obicei după 2-4 săptămâni de tratament.

După consolidarea răspunsului antidepresiv, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni, pentru a se evita recăderile. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu duloxetină și care au un istoric de episoade depresive majore repetate, poate fi luat în considerare un tratament de lungă durată cu doze de 60 până la 120 mg pe zi.

#### *Tulburarea de anxietate generalizată*

Doza de inițiere recomandată la majoritatea pacienților cu tulburare de anxietate generalizată este de 30 mg administrată o dată pe zi cu sau fără alimente. La pacienții cu un răspuns insuficient doza trebuie crescută la 60 mg, aceasta fiind doza uzuală de menținere la majoritatea pacienților.

La pacienții la care tulburarea de anxietate coexistă cu o tulburare depresivă majoră trebuie utilizată o doză inițială de 60 mg o dată pe zi (a se vedea de asemenea recomandările de dozare de mai sus).

În studii clinice, doze de până la 120 mg pe zi au demonstrat eficacitate și au fost evaluate din punct de vedere al siguranței. În cazul pacienților cu răspuns insuficient la 60 mg, poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la 90 mg sau 120 mg. Creșterea dozei trebuie făcută în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate.

După consolidarea răspunsului, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni pentru a se evita recăderile.

#### *Durerea din neuropatia diabetică periferică*

Doza inițială și doza de întreținere recomandată este 60 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studiile clinice au fost evaluate din punctul de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi, administrată în prize divizate egale. Concentrația plasmatică a duloxetinei manifestă variabilitate inter-individuală mare (vezi pct. 5.2). În consecință, unii pacienți care răspund insuficient la 60 mg pot să beneficieze de o doză mai mare.

Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 2 luni. În cazul pacienților cu un răspuns la tratament inițial inadecvat, răspunsul suplimentar după acest interval de timp este puțin probabil.

Beneficiul terapeutic trebuie reevaluat regulat (cel puțin la fiecare trei luni) (vezi pct. 5.1).

#### *Grupe speciale de pacienți*

### Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare a dozajului la pacienții vârstnici numai pe baza vârstei. Totuși, ca în cazul oricărui medicament, este necesară prudență atunci când se tratează vârstnici, în special în cazul dozei de 120 mg pe zi Duloxetină Mylan pentru tulburarea depresivă majoră sau tulburare de anxietate generalizată, pentru care datele sunt limitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### Insuficiență hepatică

Duloxetină Mylan nu trebuie utilizat la pacienții cu boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei 30 până la 80 ml/min). Duloxetină Mylan nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min, vezi pct. 4.3).

### Copii și adolescenți

Duloxetina nu trebuie utilizată pentru tratamentul depresiei majore la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza problemelor de siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1).

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea duloxetinei pentru tratamentul de tulburare de anxietate generalizată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani. Datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Siguranța și eficacitatea duloxetinei pentru tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică sau de tulburare de anxietate generalizată nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date.

### Înteruperea tratamentului

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

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicată utilizarea concomitentă a Duloxetină Mylan cu inhibitorii neselectivi, ireversibili, ai monoaminoxidazei (IMAO) (vezi pct. 4.5).

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

Duloxetină Mylan nu trebuie utilizat în asocieri cu fluvoxamina, ciprofloxacina sau enoxacina (inhibitori potenți ai CYP1A2), dat fiind că această asocieri duce la concentrații plasmatiche ridicate ale duloxetinei (vezi pct. 4.5).

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

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

## 4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

### Manie și crize comițiale

Duloxetina Mylan trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de manie sau diagnostic de tulburare bipolară, și/sau crize comițiale.

### Midriaza

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

### Tensiunea arterială și frecvența cardiacă

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

### Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală severă supuși hemodializei (clearance al creatininei <30 ml/min) apar concentrații plasmatiche crescute ale duloxetinei. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3. Pentru informații în legătură cu pacienții cu disfuncție renală ușoară sau moderată, vezi pct. 4.2.

### Sindrom serotoninergic

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

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

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

### Sunătoarea

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

## Suicid

### *Tulburarea depresivă majoră și tulburarea de anxietate generalizată*

Depresia se asociază cu risc crescut de idei suicidare, acte de autoagresiune și suicid (evenimente asociate suicidului). Acest risc persistă până la instalarea remisiunii semnificative. Dat fiind că ameliorarea poate să nu aibă loc în primele săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția acestei ameliorări. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate să crească în stadiile inițiale ale recuperării.

Alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie Duloxetină Mylan pot fi de asemenea asociate cu un risc crescut al evenimentelor asociate suicidului. Suplimentar, aceste afecțiuni pot coexista cu tulburarea depresivă majoră. Atunci când sunt tratați pacienți cu alte afecțiuni psihice trebuie avute în vedere aceleași precauții ca în cazul pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Se știe că pacienții cu un istoric de evenimente asociate suicidului sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai mare de ideație sau comportament suicidar și, ca urmare, trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul tratamentului. O metaanaliză a datelor din studii clinice controlate placebo cu medicamente antidepressiv utilizate în afecțiuni psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul pacienților sub 25 ani tratați cu antidepressiv față de placebo.

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului, s-au raportat cazuri de ideație suicidară și comportament suicidar (vezi pct.4.8).

Tratamentul medicamentos trebuie însoțit de supravegherea îndeaproape a pacienților, mai ales a celor cu risc ridicat, în special în fazele inițiale ale tratamentului și după modificarea dozei. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie atenționați în legătură cu necesitatea de a urmări orice alterare a stării clinice, ideația/comportamentul suicidar și orice modificări neobișnuite ale comportamentului și să solicite imediat ajutor medical dacă sunt prezente astfel de simptome.

### *Durerea din neuropatia diabetică periferică*

Similar altor medicamente cu acțiune farmacologică similară (antidepressiv), în cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului, s-au semnalat cazuri izolate de ideație și comportament suicidar. Cu privire la factorii de risc suicidar în depresie, vezi mai sus. Medicii trebuie să încurajeze pacienții să raporteze în orice moment orice gânduri sau sentimente supărătoare.

## Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Duloxetină Mylan nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. La copiii și adolescenții tratați cu antidepressiv, în comparație cu cei tratați cu placebo, în studiile clinice, s-au observat mai frecvent comportamente suicidare (tentative de suicid și gânduri suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie). Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia de a iniția tratamentul, pacientul trebuie monitorizat atent pentru a se observa apariția simptomelor suicidare (vezi pct. 5.1). Adicional, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți cu privire la creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală (vezi pct. 4.8).

## Hemoragii

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

## Hiponatremia

La administrarea Duloxetină Mylan, a fost raportată hiponatremie, incluzând cazuri în care concentrația de sodiu seric a scăzut sub 110 mmol/l. Hiponatremia se poate datora sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH). Majoritatea cazurilor de hiponatremie au fost raportate la vârstnici, în special când au fost asociate antecedente recente sau afecțiuni care au predispus la dezechilibru volemic. Semnele și simptomele hiponatremiei pot include cefalee, vertij, stare de slăbiciune, letargie, greață, vărsături, confuzie, somnolență, manie și delir. Cazurile mai severe s-au asociat cu sincopă, convulsii și căderi. Este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de hiponatremie, cum ar fi pacienții vârstnici, cirotici sau deshidratați sau la pacienții tratați cu diuretice.

## Înteruperea tratamentului

Atunci când tratamentul este întrerupt, simptomele de întrerupere sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse constatate la întreruperea bruscă a tratamentului au apărut la aproximativ 45% dintre pacienții tratați cu Duloxetină Mylan și 23% dintre cei care au luat placebo. Riscul apariției simptomelor de întrerupere constatat cu ISRS și IRSN depinde de câțiva factori, incluzând durata tratamentului, doza administrată și viteza de reducere a dozei. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt enumerate la pct. 4.8. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți acestea pot fi de intensitate severă. Simptomele apar de obicei în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar s-au raportat foarte rar astfel de simptome și la pacienți care au omis accidental o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate și se remit de obicei în curs de 2 săptămâni, chiar dacă la unele persoane pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). În consecință, se recomandă ca doza de duloxetină să fie redusă treptat în cazul întreruperii definitive a tratamentului, într-o perioadă de cel puțin 2 săptămâni, în conformitate cu necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

## Vârstnici

Datele asupra utilizării Duloxetină Mylan 120 mg la pacienții vârstnici cu tulburări depresive majore sau tulburare de anxietate generalizată sunt limitate. În consecință, este necesară prudență atunci când se tratează pacienți vârstnici cu dozajul maxim (vezi pct. 4.2 și 5.2).

## Acatizia/neliniștea psihomotorie

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

## Medicamente care conțin duloxetină

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

## Hepatită/creșterea concentrației plasmatică a enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu duloxetină s-au raportat cazuri de afectare hepatică, incluzând creșterea severă a concentrației plasmatică a enzimelor hepatice (>10 ori limita superioară a normalului), hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cele mai multe cazuri au apărut în primele luni de tratament. Leziunile hepatice au fost predominant hepatocelulare. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții tratați cu alte medicamente care determină afectare hepatică.

## Disfuncție sexuală

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

## Excipienți

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

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

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

### Inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO)

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

Utilizarea Duloxetină Mylan concomitent cu IMAO selectivi, reversibili, ca moclobemida, nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Antibioticul linezolid este un IMAO neselectiv reversibil și nu trebuie administrat la pacienții tratați cu Duloxetină Mylan (vezi pct. 4.4).

### Inhibitori ai CYP1A2

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

### Medicația SNC

Riscul utilizării duloxetinei în asociere cu alte medicamente active asupra SNC nu a fost evaluat sistematic, cu excepția cazurilor descrise la acest punct. În consecință, se recomandă prudență atunci când Duloxetină Mylan se administrează în asociere cu alte medicamente sau substanțe cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic și medicamentele sedative (de exemplu, benzodiazepine, morfinomimetice, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice sedative).

### Medicamente serotoninergice

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



## Efectul duloxetinei asupra altor medicamente

### *Medicamente metabolizate de CYP1A2*

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

### *Medicamente metabolizate de CYP2D6*

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

### *Anticoncepționalele orale și alte medicamente steroidiene*

Rezultatele studiilor *in vitro* demonstrează că duloxetina nu induce activitatea catalitică a CYP3A. Nu s-au efectuat studii specifice *in vivo* ale interacțiunilor medicamentoase.

### *Anticoagulantele și antiagregante plachetare*

Este necesară prudență atunci când duloxetina este asociată cu anticoagulante orale sau antiagregante plachetare datorită unui risc potențial crescut de sângerare. S-au raportat creșteri ale valorilor INR atunci când duloxetina a fost administrată concomitent cu warfarină. Totuși, în cadrul unui studiu de farmacologie clinică, administrarea duloxetinei concomitent cu warfarina în condițiile atingerii stării de echilibru, la voluntari sănătoși, nu a determinat modificări semnificative ale valorilor INR față de valorile inițiale sau modificări ale farmacocineticii R- sau S-warfarinei.

## Efectele altor medicamente asupra duloxetinei

### *Antiacide și antagoniști H2*

Asocierea duloxetinei cu antiacide care conțin aluminiu și magneziu sau a duloxetinei cu famotidină nu a avut efect semnificativ asupra ratei sau extinderii absorbției duloxetinei după administrarea unei doze orale de 40 mg.

### *Inductorii CYP1A2*

Analize farmacocinetice populaționale au arătat că fumătorii au concentrații plasmatice cu aproape 50% mai mici în comparație cu nefumătorii.

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

### Fertilitatea

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

### Sarcina

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

Două studii mari observaționale nu au indicat un risc general crescut al malformațiilor congenitale majore (un studiu efectuat în SUA care a inclus 2500 paciente expuse la duloxetină în timpul primului trimestru de sarcină și un al doilea studiu efectuat în UE care a inclus 1500 paciente expuse la duloxetină în primul trimestru de sarcină). Rezultatele analizei privind apariția malformațiilor congenitale specifice, cum ar fi malformațiile cardiace, au fost neconcludente.

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

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

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

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

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

#### Alăptarea

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

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu Duloxetină Mylan au fost greață, cefalee, xerostomie, somnolență și amețelile. Totuși, majoritatea reacțiilor adverse frecvente au fost ușoare până la moderate, au apărut de obicei precoce în cursul tratamentului și cele mai multe au tins să se remită chiar dacă tratamentul a continuat.

##### Tabel cu sumarul reacțiilor adverse

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

##### *Tabelul 1: Reacții adverse*

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

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

| <b>Foarte frecvente</b>                    | <b>Frecvente</b>   | <b>Mai puțin frecvente</b>  | <b>Rare</b>  | <b>Foarte rare</b> |
|--|--|---|--|--------------------|
| <i>Infecții și infestări</i>               |  |   |  |                    |
|  |  | Laringită   |  |                    |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>   |  |   |  |                    |
|  |  |   | Reacție anafilactică<br>Tulburare de hiper-sensibilitate   |                    |
| <i>Tulburări endocrine</i>                 |  |   |  |                    |
|  |  |   | Hipotiroidie   |                    |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> |  |   |  |                    |
|  | Scăderea<br>apetitului<br>alimentar  | Hiperglicemie<br>(raportată în special<br>la pacienții diabetici)   | Deshidratare<br>Hiponatremie<br>SIADH <sup>6</sup>   |                    |
| <i>Tulburări psihice</i>                   |  |   |  |                    |
|  | Insomnie<br>Agitație<br>Scăderea<br>libidoului<br>Anxietate<br>Tulburări ale<br>orgasmului<br>Vise neobișnuite | Ideație suicidală <sup>5,7</sup><br>Tulburare a<br>somnului<br>Bruxism<br>Dezorientare<br>Apatie  | Comportament<br>suicidar <sup>5,7</sup><br>Manie<br>Halucinații<br>Agresivitate și<br>furie <sup>4</sup>   |                    |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>     |  |   |  |                    |
| Cefalee<br>Somnolență                      | Amețeli<br>Letargie<br>Tremor<br>Parestezii  | Mioclonii<br>Acatizie <sup>7</sup><br>Nervozitate<br>Tulburări ale atenției<br>Disgeuzie<br>Diskinezie<br>Sindromul<br>picioarelor fără<br>repaus<br>Somn neodihnitor | Sindrom serotonin-<br>ergic <sup>6</sup><br>Convulsii <sup>1</sup><br>Neliniște<br>psihomotorie <sup>6</sup><br>Simptome<br>extrapiramidale <sup>6</sup> |                    |
| <i>Tulburări oculare</i>                   |  |   |  |                    |
|  | Vedere neclară   | Midriază<br>Afectarea vederii   | Glaucom  |                    |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare</i>   |  |   |  |                    |
|  | Tinitus <sup>1</sup>   | Vertij<br>Otalgie   |  |                    |
| <i>Tulburări cardiace</i>                  |  |   |  |                    |
|  | Palpitații   | Tahicardie<br>Aritmie<br>supraventriculară, în<br>special fibrilație<br>atrială   |  |                    |
| <i>Tulburări vasculare</i>                 |  |   |  |                    |
|  | Creșterea<br>tensiunii<br>arteriale <sup>3</sup><br>Congestie facială  | Sincopă <sup>2</sup><br>Hipertensiune<br>arterială <sup>3,7</sup><br>Hipotensiune<br>arterială ortostatică <sup>2</sup>   | Criză hipertensivă <sup>3,6</sup>  |                    |

|   |  |  |  |                    |
|---|--|--|--|--------------------|
|   |  | Răcire a extremităților  |  |                    |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>         |  |  |  |                    |
|   | Căscat   | Constricție faringiană<br>Epistaxis  | Boală pulmonară interstițială <sup>8</sup><br>Pneumonie eozinofilică <sup>6</sup>                      |                    |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i>                             |  |  |  |                    |
| Greață<br>Xerostomie  | Constipație<br>Diaree<br>Durere abdominală<br>Vărsături<br>Dispepsie<br>Flatulență | Hemoragie gastro-intestinală <sup>7</sup><br>Gastroenterită<br>Eructații<br>Gastrită<br>Disfagie   | Stomatită<br>Hematochezie<br>Halitoză<br>Colită microscopică <sup>9</sup>                              |                    |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i>                                  |  |  |  |                    |
|   |  | Hepatită <sup>3</sup><br>Creșterea concentrației plasmatică a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină)<br><br>Leziuni hepatice acute  | Insuficiență hepatică <sup>6</sup><br>Icter <sup>6</sup>   |                    |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>           |  |  |  |                    |
|   | Hipersudorație<br>Erupții cutanate   | Transpirații nocturne<br>Urticarie<br>Dermatită de contact<br>Transpirații reci<br>Reacții de fotosensibilitate<br>Tendință crescută la echimoze | Sindrom Stevens-Johnson <sup>6</sup><br>Angioedem <sup>6</sup>   | Vasculită cutanată |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> |  |  |  |                    |
|   | Dureri musculo-scheletice<br>Spasme musculare                                      | Tensiune musculară<br>Fasciculații musculare   | Trismus  |                    |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>                   |  |  |  |                    |
|   | Disurie<br>Polakiurie  | Retenție urinară<br>Dificultate la urinare<br>Nicturie<br>Poliurie<br>Reducerea fluxului urinar  | Miros anormal al urinei  |                    |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>              |  |  |  |                    |
|   | Disfuncție erectilă<br>Tulburare de ejaculare<br>Ejaculare întârziată              | Hemoragii în sfera ginecologică<br>Tulburări menstruale<br>Disfuncție sexuală<br>Durere a testiculelor   | Simptome specifice menopauzei<br>Galactoree<br>Hiperprolactinemie<br>Hemoragii postpartum <sup>6</sup> |                    |

| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> |                                  |  |                          |  |
|---|----------------------------------|--|--------------------------|--|
|   | Căderi <sup>10</sup><br>Oboseală | Durere toracică <sup>7</sup><br>Indispoziție<br>Sensație de rece<br>Sete<br>Frison<br>Stare generală de rău<br>Sensație de cald<br>Tulburări de mers |                          |  |
| <i>Investigații diagnostice</i>                                 |                                  |  |                          |  |
|   | Scădere în greutate              | Creștere în greutate<br>Creșterea concentrației plasmatică a creatinin<br>fosfokinazei<br>Creșterea concentrației plasmatică a potasiului            | Creșterea colesterolemie |  |

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

<sup>2</sup>Cazurile de hipotensiune arterială ortostatică și sincopă au fost raportate în special la inițierea tratamentului.

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

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

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

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

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

<sup>8</sup>Frecvență estimată pe baza studiilor clinice controlate cu placebo.

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

<sup>10</sup>Căderile au fost mai frecvente la vârstnici (≥65 de ani)

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

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

În faza inițială de 12 săptămâni a trei studii clinice cu duloxetină la pacienți cu neuropatie diabetică dureroasă, la grupul tratat cu duloxetină s-au observat creșteri mici, dar semnificative statistic, ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. HbA1c a fost stabilă atât la pacienții tratați cu duloxetină cât și la cei tratați cu placebo. În faza de prelungire a acestor studii, care a durat până la 52 săptămâni, a existat o creștere a HbA1c atât în grupul cu duloxetină cât și în cel cu asistență de rutină, dar creșterea medie a fost cu 0,3% mai mare în grupul tratat cu duloxetină. A existat, de asemenea, o mică creștere a

glicemiei în condiții de repaus alimentar și a colesterolului total la pacienții tratați cu duloxetină, în timp ce la grupul cu asistență de rutină analizele de laborator respective au evidențiat o ușoară reducere a valorilor.

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

### Copii și adolescenți

Un total de 509 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră și 241 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani cu tulburare anxioasă generalizată au fost tratați cu duloxetina în cadrul studiilor clinice. În general, profilul reacțiilor adverse a duloxetinei la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

Un total de 467 copii și adolescenți inițial randomizați la duloxetină în studiile clinice, a cunoscut o scădere medie în greutate de 0,1 kg în 10 săptămâni comparativ cu o scădere în greutate de 0,9 kg la 353 pacienți tratați cu placebo. Ulterior, pe o perioadă de prelungire de patru până la șase luni, acești pacienți în medie au tins spre recuperare la percentila de greutatea inițială pe baza datelor referitoare la populația de vârstă și de sex potrivite.

În studiile de până la 9 luni, cu administrare de duloxetină la copii și adolescenți, a fost observată o scădere globală medie de 1%, în percentila înălțimii (scădere de 2% la copii (7-11 ani) și creșterea de 0,3% la adolescenți (12-17 ani)), (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte antidepresive. Cod ATC: N06AX21.

### Mecanism de acțiune

Duloxetina este un inhibitor comun al recaptării serotoninei (5-HT) și noradrenalinei (NA). Inhibă slab recaptarea dopaminei, fără afinitate semnificativă față de receptorii histaminergici, dopaminergici, colinergici și adrenergici. La animale, duloxetina crește, în funcție de doză, valorile concentrației extracelulare ale serotoninei și noradrenalinei în diferite arii cerebrale.

### Efecte farmacodinamice

În câteva modele preclinice ale durerii neuropate și inflamatorii, duloxetina normalizează pragurile algice și atenuează comportamentul algic într-un model experimental de durere persistentă. Se consideră că acțiunea de inhibare a durerii a duloxetinei este rezultatul potențării căilor descendente de inhibare a durerii din sistemul nervos central.

### Eficacitate clinică și date de siguranță

#### *Tulburarea depresivă majoră*

Duloxetină Mylan a fost studiată într-un program clinic care a implicat 3158 pacienți (1285 pacienți-ani de expunere), care au îndeplinit criteriile DSM-IV de depresie majoră. Eficacitatea Duloxetină Mylan în doza recomandată de 60 mg o dată pe zi a fost demonstrată în trei din trei studii pe termen scurt, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă la pacienți adulți tratați în ambulator cu tulburare depresivă majoră. Global, eficacitatea Duloxetină Mylan a fost demonstrată la doze zilnice între 60 și 120 mg într-un total de cinci din șapte studii pe termen scurt, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la adulții tratați în ambulator, cu tulburare depresivă majoră.

Duloxetină Mylan a demonstrat superioritate statistică față de placebo măsurată prin ameliorarea scorului total (incluzând atât simptomele emoționale cât și somatice ale depresiei) la Scala Hamilton pentru depresie în 17 puncte (HAM-D). Ratele de răspuns și de remisiune au fost și ele semnificativ statistic mai mari cu Duloxetină Mylan în comparație cu placebo. Numai o mică proporție a pacienților incluși în studiile clinice pivot au avut depresie severă (scor inițial HAM-D>25).

Într-un studiu pentru prevenirea recăderilor, pacienții care au răspuns la tratamentul pe termen scurt, deschis, de 12 săptămâni cu Duloxetină Mylan 60 mg o dată pe zi au fost randomizați către Duloxetină Mylan 60 mg o dată pe zi sau către placebo pentru încă 6 luni. Duloxetină Mylan 60 mg o dată pe zi a manifestat superioritate semnificativă statistic în comparație cu placebo ( $p=0,004$ ) în ceea ce privește obiectivul primar, prevenirea recăderii depresive, evaluat prin timpul până la recădere. Incidența recăderilor în cursul perioadei de 6 luni de urmărire dublu-orb a fost de 17% și 29% pentru duloxetină și, respectiv, placebo.

De-a lungul perioadei de tratament dublu orb, controlat placebo, de 52 de săptămâni, pacienții cu tulburare depresivă majoră (TDM) recurentă care au fost tratați cu duloxetină au înregistrat un timp semnificativ mai lung ( $p<0,001$ ) până la apariția unui nou episod depresiv față de pacienții randomizați cu placebo. Toți pacienții au răspuns anterior la duloxetină în decursul fazei deschise (28 până la 34 de săptămâni) de tratament cu duloxetină în doze de 60 mg până la 120 mg pe zi. De-a lungul celor 52 de săptămâni de tratament dublu orb, controlat placebo, 14,4% dintre pacienții tratați cu duloxetină și 33,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au înregistrat reapariția simptomelor depresive ( $p<0,001$ ).

Efectul Duloxetină Mylan 60 mg o dată pe zi la pacienții depresivi vârstnici ( $\geq 65$  ani) a fost examinat specific într-un studiu care a constatat o diferență semnificativă statistic a reducerii scorului la HAMD17 la pacienții tratați cu duloxetină în comparație cu placebo. Tolerabilitatea Duloxetină Mylan 60 mg o dată pe zi la pacienții vârstnici a fost comparabilă cu cea constatată la adulții mai tineri. Cu toate acestea, datele cu privire la pacienții vârstnici expuși la doza maximă (120 mg pe zi) sunt limitate și, în consecință, se recomandă prudență în tratamentul acestei grupe de pacienți.

#### *Tulburarea de anxietate generalizată*

Duloxetină Mylan a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo în cinci din cinci studii clinice, incluzând patru studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate placebo de evaluare în

faza acută și un studiu de prevenire a recăderilor la pacienți adulți cu tulburare de anxietate generalizată.

Duloxetină Mylan a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo așa cum s-a măsurat prin ameliorarea scorului total pe scala de anxietate Hamilton (HAM-A) precum și pe scala de dizabilitate Sheehan (SDS) de evaluare a scorului global al afectării. Răspunsul și ratele de remisiune au fost de asemenea mai mari cu Duloxetină Mylan față de placebo. Din punctul de vedere al ameliorărilor scorului total pe scala HAM-A, Duloxetină Mylan a demonstrat rate de eficacitate comparabile cu venlafaxina.

Într-un studiu de prevenire a recăderilor, pacienții în faza acută care au răspuns la tratamentul deschis, de 6 luni cu Duloxetină Mylan, au fost randomizați pentru încă 6 luni fie pe tratament cu Duloxetină Mylan fie cu placebo. Duloxetină Mylan 60 mg până la 120 mg o dată pe zi a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo ( $p < 0,001$ ) asupra prevenirii recăderilor, măsurată ca timpul până la recădere. Incidența recăderilor în timpul perioadei de urmărire de 6 luni din faza dublu-orb a fost de 14% pentru Duloxetină Mylan și de 42% pentru placebo.

Eficacitatea Duloxetină Mylan 30-120 mg (administrare flexibilă), o dată pe zi la pacienții vârstnici (> 65 ani) cu tulburare de anxietate generalizată a fost evaluată într-un studiu care a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic în HAM - un scor total de pacienți tratați cu duloxetină în comparație cu pacienții tratați cu placebo. Eficacitatea și siguranța Duloxetină Mylan 30-120 mg o dată pe zi la pacienții vârstnici cu tulburare de anxietate generalizată au fost similare cu cele observate în studiile cu pacienți adulți mai tineri. Cu toate acestea, datele cu privire la pacienții vârstnici expuși la doza maximă (120 mg pe zi) sunt limitate și, prin urmare, se recomandă prudență atunci când se utilizează această doză la vârstnici.

#### *Durerea din neuropatia diabetică periferică*

Eficacitatea Duloxetină Mylan în tratamentul durerii din neuropatia diabetică a fost stabilită în două studii randomizate, cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la adulți (22-88 ani) ce prezentau durere neuropată diabetică de cel puțin 6 luni. Pacienții care îndeplineau criteriile de diagnostic de tulburare depresivă majoră au fost excluși din aceste studii. Obiectivul primar a fost media săptămânală a durerii medii pe 24 ore, înregistrată de către pacienți în jurnal zilnic, pe o scală Likert de 11 puncte.

În ambele studii, Duloxetină Mylan 60 mg o dată pe zi și 60 mg de două ori pe zi a redus semnificativ durerea în comparație cu placebo. La unii pacienți, efectul a devenit vizibil în prima săptămână de tratament. Diferența ameliorării medii dintre cele două brațe terapeutice active nu a fost semnificativă. La aproximativ 65% dintre pacienții tratați cu duloxetină versus 40% dintre cei tratați cu placebo, s-a consemnat reducerea cu cel puțin 30% a raportărilor referitoare la durere. Cifrele corespunzătoare pentru reducerea cu cel puțin 50% a durerii au fost 50% și, respectiv, 26%. Ratele răspunsului clinic (ameliorarea durerii cu 50% sau mai mult) au fost analizate în funcție de apariția somnolenței în cursul tratamentului. La pacienții care nu au prezentat somnolență, răspunsul clinic s-a manifestat la 47% dintre cei care au primit duloxetină și la 27% dintre cei tratați cu placebo. La pacienții care au prezentat somnolență, ratele răspunsului clinic au fost 60% cu duloxetină și 30% cu placebo. Este puțin probabil ca pacienții care nu au manifestat reducerea cu 30% a durerii în decurs de 60 zile de tratament să atingă acest nivel prin tratament mai îndelungat.

Într-un studiu deschis, de lungă durată, necontrolat, reducerea durerii la pacienții care au răspuns la tratamentul acut de 8 săptămâni cu Duloxetină Mylan 60 mg o dată pe zi a fost menținută pentru o perioadă de timp suplimentară de 6 luni, conform măsurătorii parametrului durere medie pe 24 ore pe scala Brief Pain Inventory (BPI).

#### Copii și adolescenți

Duloxetina nu a fost studiată la pacienți cu vârsta sub 7 ani.



Două studii clinice randomizate, dublu-orb, paralele, au fost efectuate la 800 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2). Aceste două studii au inclus o fază acută, controlată, de 10 săptămâni, cu administrare de placebo și substanță activă (fluoxetină), urmată de o perioadă de extensie de șase luni cu administrare controlată de tratament activ. Nici duloxetina (30-120 mg), nici brațul activ de control (20-40 mg fluoxetina), nu s-au separat statistic de placebo, la trecerea de la valoarea inițială la obiectivul final pe baza scorului total conform Children's Depression Rating Scale-revizuita (CDR-R). Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții tratați cu duloxetină în comparație cu cei tratați cu fluoxetină, în principal din cauza senzațiilor de greață. În timpul perioadei de 10 săptămâni de tratament acut, au fost raportate comportament suicidar (duloxetină 0/333 [0%], fluoxetină 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). De-a lungul perioadei de 36 de săptămâni de desfășurare a studiului, 6 din 333 de pacienți inițial randomizați la duloxetină și 3 din 225 de pacienți inițial randomizați la fluoxetină au experimentat comportament suicidar (incidență ajustată în funcție de expunere de 0,039 de evenimente pe an pe pacient pentru duloxetină și 0,026 pentru fluoxetină). În plus, un pacient care a trecut de la placebo la duloxetină a avut un comportament suicidar în timpul administrării duloxetinei.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost efectuat la 272 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani cu tulburare de anxietate generalizată. Studiul a inclus 10 săptămâni de fază acută controlată cu placebo, urmată de o perioadă de extensie de 18 săptămâni. În acest studiu a fost utilizată o schemă de tratament flexibilă, pentru a permite o creștere lentă a dozei de la 30 mg o dată pe zi la doze mai mari (maxim 120 mg o dată pe zi). Tratamentul cu duloxetină a arătat o mai mare ameliorare, semnificativă statistic, a simptomelor GAD, măsurată prin scor de severitate PARS pentru GAD (diferența medie între duloxetină și placebo de 2,7 puncte [II 95% 1.3 - 4.0]), după 10 săptămâni de tratament. Menținerea efectului nu a fost evaluată. În timpul fazei acute de 10 săptămâni de tratament nu a fost nicio diferență semnificativă statistic, între grupul cu administrare de duloxetină și grupul placebo cu privire la rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse. Doi pacienți care au trecut de la placebo la administrare de duloxetină după faza acută au prezentat comportament suicidar în timp ce luau duloxetină în timpul fazei de extensie. Nu a fost stabilită o concluzie asupra raportului beneficiu / risc global în această grupă de vârstă (vezi de asemenea pct. 4.2 și 4.8).

Un singur studiu a fost efectuat la copii și adolescenți cu sindrom de fibromialgie primară juvenilă (JPFS), în care grupul tratat cu duloxetină nu a fost separat statistic de grupul placebo în ceea ce privește obiectivul primar de eficacitate. Prin urmare, nu există dovezi de eficacitate la această populație de pacienți copii și adolescenți. Studiul randomizat, dublu-orb, controlat placebo, paralel, cu duloxetină, a fost efectuat la 184 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 18 ani (vârsta medie de 15,53 ani) cu JPFS. Studiul a inclus o perioadă de 13 săptămâni dublu-orb în care pacienții au fost randomizați la duloxetină 30 mg / 60 mg sau placebo zilnic. Duloxetina nu a demonstrat eficacitate în reducerea durerii măsurată prin măsura obiectivului primar al scorului mediu al durerii pe Inventarul Scurt al Durerii la endpoint (BPI): scăderea scorului durerii evaluat inițial pe scala BPI, calculată prin metoda celor mai mici pătrate (LS), la 13 săptămâni, a fost de -0,97 în grupul placebo, comparativ cu -1,62 în grupul cu 30/60 mg duloxetină (p = 0,052). Rezultatele de siguranță din acest studiu au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al duloxetinei.

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la impunerea obligativității de a submite rezultatele studiilor cu Duloxetină Mylan la toate subseturile populației de copii și adolescenți în tratamentul episodului depresiv major, durerea neuropată diabetică și tulburarea de anxietate generalizată. Vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea Duloxetină Mylan la copii și adolescenți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

### Absorbție

Duloxetina se absoarbe bine după administrarea orală, cu  $C_{max}$  care apare la 6 ore după administrare. Biodisponibilitatea orală absolută a duloxetinei este cuprinsă între 32% până la 80% (medie de 50%). Alimentele prelungesc de la 6 la 10 ore timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime și secundar reduc nivelul absorbției (cu aproximativ 11%). Aceste modificări nu au nici o semnificație clinică.

### Distribuție

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

### Metabolizare

Duloxetina este metabolizată extensiv iar metaboliții se excretă în principal prin urină. Formarea celor doi metaboliți principali, glucuroconjugatul 4-hidroxi-duloxetinei și conjugatul sulfat al 5-hidroxi 6-metoxi-duloxetinei, este catalizată de izoenzimele citocromului P450-2D6 și 1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, metaboliții circulanți ai duloxetinei sunt considerați inactivi farmacologic. Farmacocinetica duloxetinei la pacienții care sunt metabolizatori deficițari prin CYP2D6 nu a fost investigată specific. Date limitate sugerează că la acești pacienți valorile concentrației plasmatiche ale duloxetinei sunt mai mari.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al duloxetinei este cuprins între 8 până la 17 ore (în medie 12 ore). După o administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al duloxetinei este cuprins între 22 l/oră până la 46 l/oră (în medie 36 l/oră). După o administrare orală, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei este cuprins între 33 până la 261 l/oră (în medie 101 l/oră).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Sex*

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

#### *Vârsta*

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

#### *Insuficiența renală*

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

#### *Insuficiența hepatică*

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

### *Femei care alăptează*

Distribuția duloxetinei a fost studiată la 6 femei care alăptau, la cel puțin 12 săptămâni postpartum. Duloxetina se elimină în laptele matern iar concentrația la starea de echilibru în laptele matern este în jur de o pătrime din cea plasmatică. La administrarea a 40 mg de două ori pe zi, cantitatea de duloxetină în laptele matern este de aproximativ 7 μg/zi. Lactația nu a influențat farmacocinetica duloxetinei.

### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica duloxetinei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră în urma administrării orale de 20 până la 120 mg o dată pe zi, a fost caracterizată prin analiza modelului populațional pe baza datelor din 3 studii. Modelul-concentrațiilor plasmatică previzibile ale duloxetinei la starea de echilibru la pacienții copii și adolescenți au fost în mare parte în domeniul de concentrații observate la pacienții adulți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Într-o baterie standard de teste duloxetina nu a fost genotoxică și nu a fost carcinogenă la șobolani. În studiul de carcinogenitate la șobolan s-au constatat celule multinucleate în ficat, în absența altor modificări histopatologice. Mecanismul de fond și relevanța clinică sunt necunoscute. Femelele de șoarece care au primit duloxetină timp de 2 ani au avut incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare numai la doză mare (144 mg/kg și zi), dar s-a considerat că acestea sunt secundare inducției enzimelor microzomale hepatice. Relevanța la om a acestor date de la șoareci este necunoscută. Femelele de șobolan cărora li s-a administrat duloxetină (45 mg/kg și zi) înaintea și în cursul împerecherii și a perioadei inițiale a sarcinii au prezentat reduceri ale consumului de alimente și greutatea materne, tulburări ale ciclului menstrual, indici reduși ai nașterilor de pui vii și ai supraviețuirii urmașilor și întârzierea creșterii urmașilor, la niveluri de expunere sistemică estimate a fi cel mult expunerea clinică maximă (ASC). Într-un studiu de embriotoxicitate la iepure, s-a observat o incidență mai mare a malformațiilor cardiovasculare și ale scheletului la niveluri de expunere sistemică sub expunerea clinică maximă (ASC). Nu s-au observat malformații într-un alt studiu, care a testat o doză mai mare a unei sări diferite a duloxetinei. În studiile toxicității prenatale/postnatale la șobolan, duloxetina a indus efecte adverse comportamentale la urmași la expuneri sub expunerea clinică maximă (ASC).

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Sfere de sucroză (sucroză, amidon de porumb)

Hipromeloză

Macrogol

Crospovidonă

Talc

Sucroză Ftalat de hipromeloză

Dietilftalat

30 mg capsule

### Învelișul capsulei

Albastru briliant (E133)  
Dioxid de titan (E171)  
Gelatină  
Cerneală aurie

### Cerneala aurie conține

Șelac  
Propilenglicol  
Soluție concentrată de amoniac  
Oxid galben de fier (E172)

### 60 mg capsule

### Învelișul capsulei:

Albastru briliant (E133)  
Oxid galben de fier (E172)  
Dioxid de titan (E171)  
Gelatină  
Cerneală albă

### Cerneala albă conține:

Șelac  
Propilenglicol  
Hidroxid de sodiu  
Povidonă  
Dioxid de titan (E171)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

Ambalaje cu blistere din PVC/PCTFE/Alu sau PVC/PE/PVdC/Alu: 2 ani  
Ambalaje cu blistere din OPA/Alu/PVC – Alu: 3 ani  
Flacoane: 3 ani

Numai flacoane:

A se utiliza în termen de 180 de zile după deschidere.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### 30 mg capsule

Blistere din PVC/PCTFE/Aluminiu sau OPA/Aluminiu/PVC – Aluminiu conținând 7, 14, 28, 98 și multi-pachete cu 98 (2 pachete cu 49) capsule gastrorezistente.  
Cutii cu blistere din PVC/PE/PVdC/Aluminiu conținând 7, 14, 28, 49, 98 și ambalaje multiple conținând 98 (2 cutii cu 49) capsule gastrorezistente.

Blistere din PVC/PCTFE/Aluminiu sau OPA/Aluminiu/PVC – Aluminiu perforate unidoză conținând 7 x 1, 28 x 1 sau 30 x 1 capsule gastrorezistente.

Cutii cu blistere perforate unidoză din PVC/PE/PVdC/Aluminiu conținând 7 x 1 și 28 x 1 capsule gastrorezistente.

Flacoane din PEID cu deshidratant conținând 30, 100, 250 sau 500 capsule gastrorezistente

#### 60 mg capsule

Blistere din PVC/PCTFE/ Aluminiu sau OPA/Aluminiu/PVC – Aluminiu conținând 14, 28, 84, 98 și multi-pachete cu 98 (2 pachete cu 49) capsule gastrorezistente.

Cutii cu blistere din PVC/PE/PVdC/Aluminiu conținând 14, 28, 49, 98 și ambalaje multiple conținând 98 (2 cutii cu 49) capsule gastrorezistente.

Blistere din PVC/PCTFE/ Aluminiu sau OPA/Aluminiu/PVC – Aluminiu perforate unidoză conținând 28 x 1, 30 x 1 sau 100 x 1 capsule gastrorezistente.

Cutii cu blistere perforate unidoză din PVC/PE/PVdC/Aluminiu conținând 28 x 1 capsule gastrorezistente.

Flacoane din PEID cu deshidratant conținând 30, 100, 250 sau 500 capsule gastrorezistente

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

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

Fără cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

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

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

#### 30 mg capsule

EU/1/15/1010/001 7 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/002 28 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/003 98 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/004 7 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/005 28 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/006 30 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/007 30 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/008 100 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/009 250 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/010 500 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/021 14 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/022 7 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/023 14 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/024 28 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/025 98 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/026 7 x 1 capsule gastrorezistente

EU/1/15/1010/027 28 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/028 30 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/037 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/038 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/041 7 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/042 7 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/043 14 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/044 28 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/045 28 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/046 49 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/047 98 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/048 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)

#### 60 mg capsule

EU/1/15/1010/011 28 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/012 84 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/013 98 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/014 28 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/015 30 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/016 100 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/017 30 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/018 100 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/019 250 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/020 500 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/029 28 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/030 84 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/031 98 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/032 28 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/033 30 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/034 100 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/035 14 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/036 14 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/039 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/040 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/049 14 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/050 28 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/051 28 x 1 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/052 49 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/053 98 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/054 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 iunie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 februarie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

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

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

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom  
2900  
Ungaria

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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



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

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTII PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 30 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 30 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 30 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

7 capsule gastrorezistente  
14 capsule gastrorezistente  
28 capsule gastrorezistente  
49 capsule gastrorezistente  
98 capsule gastrorezistente  
7 x 1 capsule gastrorezistente  
28 x 1 capsule gastrorezistente  
30 x 1 capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Duloxetină Mylan 30 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

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

PC  
SN  
NN

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

**CUTIA EXTERIOARĂ PENTRU MULTI-PACHETE PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 30 MG, CU CHENAR ALBASTRU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 30 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 30 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

Multi-pachete cu 98 (2 pachete cu 49) capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

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

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

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

EU/1/15/1010/037 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/038 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/048 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Duloxetină Mylan 30 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

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

PC  
SN  
NN

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

**CUTIA INTERIOARĂ PENTRU MULTI-PACHETE PENTRU CAPSULE  
GASTROREZISTENTE A 30 MG, FĂRĂ CHENAR ALBASTRU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 30 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 30 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

49 capsule gastrorezistente  
Componente ale multi-pachetului, nu se poate vinde separat.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



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

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

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

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

EU/1/15/1010/037 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/038 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/048 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

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

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 30 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 30 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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

**CUTIE DE CARTON PENTRU FLACONUL PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 30 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 30 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 30 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

30 capsule gastrorezistente  
100 capsule gastrorezistente  
250 capsule gastrorezistente  
500 capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 6 luni după deschidere.

Data deschiderii:.....

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

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

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

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

EU/1/15/1010/007 30 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/008 100 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/009 250 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/010 500 capsule gastrorezistente

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Duloxetină Mylan 30 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

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

PC  
SN  
NN

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

**ETICHETĂ A FLACONULUI PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 30 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 30 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 30 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

30 capsule gastrorezistente  
100 capsule gastrorezistente  
250 capsule gastrorezistente  
500 capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 6 luni după deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

EU/1/15/1010/007 30 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/008 100 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/009 250 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/010 500 capsule gastrorezistente

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTII PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 60 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 60 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 60 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

14 capsule gastrorezistente  
28 capsule gastrorezistente  
49 capsule gastrorezistente  
84 capsule gastrorezistente  
98 capsule gastrorezistente  
28 x 1 capsule gastrorezistente  
30 x 1 capsule gastrorezistente  
100 x 1 capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| EU/1/15/1010/011 | 28 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/012 | 84 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/013 | 98 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/014 | 28 x 1 capsule gastrorezistente  |
| EU/1/15/1010/015 | 30 x 1 capsule gastrorezistente  |
| EU/1/15/1010/016 | 100 x 1 capsule gastrorezistente |
| EU/1/15/1010/029 | 28 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/030 | 84 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/031 | 98 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/032 | 28 x 1 capsule gastrorezistente  |
| EU/1/15/1010/033 | 30 x 1 capsule gastrorezistente  |
| EU/1/15/1010/034 | 100 x 1 capsule gastrorezistente |
| EU/1/15/1010/035 | 14 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/036 | 14 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/049 | 14 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/050 | 28 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/051 | 28 x 1 capsule gastrorezistente  |
| EU/1/15/1010/052 | 49 capsule gastrorezistente      |
| EU/1/15/1010/053 | 98 capsule gastrorezistente      |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Duloxetină Mylan 60 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

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

PC  
SN  
NN

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

**CUTIA EXTERIOARĂ PENTRU MULTI-PACHETE PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 60 MG, CU CHENAR ALBASTRU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 60 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 60 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

Multi-pachete cu 98 (2 pachete cu 49) capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

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

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

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

EU/1/15/1010/039 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/040 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/054 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Duloxetină Mylan 60 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

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

PC  
SN  
NN

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

**CUTIA INTERIOARĂ PENTRU MULTI-PACHETE PENTRU CAPSULE  
GASTROREZISTENTE A 60 MG, FARA CHENAR ALBASTRU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 60 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 60 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

49 capsule gastrorezistente  
Componente ale multi-pachetului, nu se poate vinde separat.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

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

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

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

EU/1/15/1010/039 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/040 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)  
EU/1/15/1010/054 98 capsule gastrorezistente (2 cutii cu 49)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

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

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 60 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 60 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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

**CUTIE DE CARTON PENTRU FLACONUL PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 60 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 60 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 60 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

30 capsule gastrorezistente  
100 capsule gastrorezistente  
250 capsule gastrorezistente  
500 capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 6 luni după deschidere.

Data deschiderii:.....



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

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

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

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

EU/1/15/1010/017 30 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/018 100 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/019 250 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/020 500 capsule gastrorezistente

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Duloxetină Mylan 60 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

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

PC  
SN  
NN

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

**ETICHETĂ A FLACONULUI PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 60 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duloxetină Mylan 60 mg capsule gastrorezistente  
duloxetină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 60 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule gastrorezistente

30 capsule gastrorezistente  
100 capsule gastrorezistente  
250 capsule gastrorezistente  
500 capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 6 luni după deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

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

EU/1/15/1010/017 30 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/018 100 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/019 250 capsule gastrorezistente  
EU/1/15/1010/020 500 capsule gastrorezistente

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Duloxetină Mylan 30 mg capsule gastrorezistente Duloxetină Mylan 60 mg capsule gastrorezistente duloxetină

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

#### **1. Ce este Duloxetină Mylan și pentru ce se utilizează**

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

Duloxetină Mylan este utilizat la adulți pentru tratamentul:

- depresiei
- tulburării de anxietate generalizată (senzație cronică de anxietate sau nervozitate)
- durerii din neuropatia diabetică (descrisă frecvent ca o senzație de arsură, junghi, înțepătură, săgetare, durere sau ca un șoc electric. În zona afectată fie se poate pierde sensibilitatea, fie poate apare senzație de durere la atingere, căldură, frig sau apăsare)

Duloxetină Mylan începe să acționeze la cele mai multe persoane cu depresie sau anxietate în termen de două săptămâni de la începerea tratamentului, dar poate dura 2-4 săptămâni înainte de a vă simți mai bine. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă nu începeți să vă simțiți mai bine după această dată. Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie în continuare Duloxetină Mylan și atunci când vă simțiți mai bine, ca să preîntâmpine revenirea depresiei sau anxietății.

La persoanele cu neuropatie diabetică poate dura câteva săptămâni înainte de a vă simți mai bine. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu vă simțiți mai bine după 2 luni.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duloxetină Mylan**

##### **NU luați Duloxetină Mylan dacă:**

- sunteți alergic la duloxetină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- suferiți de o boală de ficat
- suferiți de o boală severă de rinichi

luați sau ați luat în ultimele 14 zile un alt medicament cunoscut ca inhibitor de monoaminoxidază (MAO) (vezi „Duloxetină Mylan împreună cu alte medicamente”)

- sunteți în tratament cu fluvoxamină, utilizată de obicei pentru tratamentul depresiei, ciprofloxacina sau enoxacina, utilizate pentru tratamentul unor infecții
- sunteți în tratament cu alte medicamente care conțin duloxetină (vezi „Duloxetină Mylan împreună cu alte medicamente”)

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

### **Atenționări și precauții**

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

- luați alte medicamente pentru tratamentul depresiei sau medicamente cunoscute ca opioide care sunt utilizate pentru tratarea durerii sau pentru tratarea dependenței de opioide (narcotice). Utilizarea acestor medicamente împreună cu Duloxetină Mylan poate duce la sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi ‘Duloxetină Mylan împreună cu alte medicamente’).
- urmați tratament cu sunătoare, un preparat vegetal (*Hypericum perforatum*)
- suferiți de o boală de rinichi
- ați avut crize convulsive (epilepsie)
- ați suferit de manie
- suferiți de tulburare bipolară
- aveți probleme cu ochii, cum ar fi unele forme de glaucom (creșterea presiunii din interiorul ochiului)
- ați suferit în trecut de tulburări hemoragice (tendință de a face cu ușurință vânătăi), în special, dacă sunteți gravidă (vezi ‘Sarcina și alăptarea’)
- ați putea avea o cantitate scăzută de sodiu în sânge (de exemplu, dacă luați medicamente diuretice, în special dacă sunteți în vârstă)
- urmați în prezent tratament cu un alt medicament ce poate determina afectarea ficatului luați alte medicamente conținând duloxetină (vezi „Duloxetină Mylan împreună cu alte medicamente”)

Duloxetină Mylan poate să provoace o senzație de neliniște sau incapacitatea de a sta liniștit, așezat sau în picioare. Dacă vi se întâmplă această lucr, trebuie să-i spuneți medicului curant.

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

### **Gânduri de sinucidere și agravarea stării dvs. de depresie sau de anxietate**

Depresia și/sau tulburările de anxietate de care suferiți vă pot provoca uneori idei de auto-vătămare sau sinucidere. Acestea se pot accentua la începerea tratamentului cu medicamente antidepresive, deoarece acțiunea acestor medicamente se produce în timp, de obicei în aproximativ două săptămâni și câteodată și mai mult.

Sunteți mai înclinat spre astfel de idei dacă:

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

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

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

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

În mod normal, Duloxetină Mylan nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. De asemenea, trebuie să știți că pacienții cu vârsta sub 18 ani prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse precum încercarea de sinucidere, gândurile de sinucidere și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie), atunci când utilizează medicamente din această clasă. În ciuda acestora, medicul curant. poate să prescrie Duloxetină Mylan unor pacienți cu vârsta sub 18 ani, dacă decide că acest lucru este în interesul lor. Dacă medicul a prescris Duloxetină Mylan unui pacient cu vârsta sub 18 ani și doriți să discutați acest lucru, vă rugăm să reveniți la medicul dumneavoastră. Trebuie să-i aduceți la cunoștință dacă oricare din simptomele mai sus menționate apare sau se agravează atunci când pacientul cu vârsta sub 18 ani ia Duloxetină Mylan. În plus nu a fost încă demonstrată siguranța pe termen lung a Duloxetină Mylan privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală la acest grup de vârstă.

### **Duloxetină Mylan împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Duloxetina, principala componentă a Duloxetină Mylan, este conținută și de alte medicamente pentru alte afecțiuni:

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

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

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

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

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

***Medicamente care cresc cantitatea de serotonină:*** Triptani, triptofan, ISRS (cum ar fi paroxetina și fluoxetina), IRSN (cum ar fi venlafaxina) antidepresive triciclice (cum ar fi clomipramina, amitriptilina), sunătoarea, IMAO (cum ar fi moclobemida și linezolid), opioide (cum ar fi buprenorfina, tramadolul și petidina). Aceste medicamente pot interacționa cu Duloxetină Mylan și puteți avea simptome cum sunt contracții musculare involuntare, ritmice, inclusiv ale mușchilor care controlează mișcările ochilor, agitație, halucinații, comă, transpirație excesivă, tremurături, exagerare a reflexelor, creștere a tensiunii musculare, temperatură corporală peste 38°C. Adresați-vă medicului dumneavoastră când aveți astfel de simptome, deoarece acestea pot indica o afecțiune care poate pune viața în pericol, cunoscută ca sindrom serotoninergic.

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



### **Duloxetină Mylan împreună cu alimente, băuturi și alcool**

Duloxetină Mylan se poate lua cu sau fără alimente. Este necesară prudență în cazul în care consumați băuturi ce conțin alcool etilic în timp ce faceți tratament cu Duloxetină Mylan.

### **Sarcina și alăptarea**

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

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă în timp ce luați Duloxetină Mylan. Nu trebuie să utilizați Duloxetină Mylan decât după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră potențialele beneficii așteptate și orice riscuri potențiale pentru copilul încă nenăscut.
- Asigurați-vă că moașa și/sau medicul dumneavoastră știu că luați Duloxetină Mylan. Când sunt administrate în timpul sarcinii, medicamente similare (ISRS) pot crește riscul apariției la copii a unei afecțiuni grave, numită hipertensiune arterială pulmonară persistentă a nou născutului (HAPPN), care determină la copil o respirație rapidă și un aspect albastrui al pielii. Aceste simptome se instalează de obicei în primele 24 de ore după naștere. Dacă observați acest lucru la copilul dumneavoastră, trebuie să contactați imediat moașa sau medicul dumneavoastră.
- Dacă luați Duloxetină Mylan în ultima parte a sarcinii, copilul dumneavoastră poate prezenta unele simptome la naștere. Acestea apar de obicei la naștere sau la câteva zile după naștere. Aceste simptome pot include slăbiciune musculară, tremor, agitație, dificultăți de alimentare, dificultate la respirație și convulsii. Dacă oricare dintre aceste simptome apar la naștere la copilul dumneavoastră, sau dacă sunteți îngrijorată de sănătatea copilului dumneavoastră, luați legătura cu moașa sau cu medicul care vor putea să vă sfătuiască.
- Dacă luați Duloxetină Mylan în ultima parte a sarcinii, există un risc crescut de sângerare vaginală excesivă după naștere, mai ales dacă aveți antecedente de tulburări de sângerare. Medicul sau moașa dumneavoastră trebuie să știe că luați duloxetină, pentru a vă putea sfătui.
- Datele disponibile în utilizarea duloxetinei în timpul primelor trei luni de sarcină nu au arătat, în general, un risc crescut de malformații congenitale la nou-născuți. Dacă Duloxetină Mylan este administrat în a doua jumătate a sarcinii, poate exista un risc crescut de naștere înainte de termen (în plus cu 6 nou-născuți prematuri la fiecare 100 de femei care au luat duloxetină în a doua jumătate a sarcinii), cele mai multe nașteri premature fiind între săptămânile 35 și 36 de sarcină.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Utilizarea Duloxetină Mylan în cursul alăptării nu este recomandată. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări

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

Duloxetină Mylan vă poate face să vă simțiți somnolent sau amețit. Nu conduceți vehicule și nu folosiți nici un fel de unelte sau utilaje înainte de a ști cum vă afectează Duloxetină Mylan.

### **Duloxetină Mylan conține sucroză și sodiu**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați, înainte de a folosi acest medicament.

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

## **3. Cum să luați Duloxetină Mylan**

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

Duloxetină Mylan este pentru administrare orală. Trebuie să înghițiți capsula întregă cu apă.

*Pentru depresie și durerea din neuropatia diabetică:*

Doza obișnuită de Duloxetină Mylan este 60 mg o dată pe zi, dar medicul vă va prescrie doza care este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

*Pentru tulburarea de anxietate generalizată:*

Doza uzuală de inițiere a tratamentului cu Duloxetină Mylan este de 30 mg o dată pe zi după care majoritatea pacienților vor primi 60 mg o dată pe zi, dar medicul vă va prescrie doza care este cea mai potrivită pentru dumneavoastră. În funcție de răspunsul dumneavoastră la administrarea Duloxetină Mylan, doza poate fi crescută până la 120 mg pe zi.

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

Discutați cu medicul despre durata tratamentului cu Duloxetină Mylan. Nu încetați să luați Duloxetină Mylan sau să vă schimbați doza fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Tratarea corectă a afecțiunii dumneavoastră este importantă pentru a vă ajuta să vă faceți mai bine. Dacă nu este tratată, starea dumneavoastră nu va dispărea și poate deveni mai gravă și mai dificil de tratat.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Duloxetină Mylan**

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

#### **Dacă uitați să luați Duloxetină Mylan**

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

#### **Dacă încetați să luați Duloxetină Mylan**

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

Unii pacienți care au încetat brusc să mai utilizeze Duloxetină Mylan au avut simptome ca de exemplu:

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

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

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

#### **4. Reacții adverse posibile**

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

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

- dureri de cap, somnolență
- greață (senzație de rău), gură uscată.

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

- lipsa poftei de mâncare
- tulburări de somn, stare de agitație, dorință sexuală mai mică, anxietate, dificultate sau eșec în atingerea orgasmului, vise neobișnuite
- amețeli, senzație de lipsa de energie, tremor, lipsă de sensibilitate, incluzând senzație de amorțeală sau înțepături la nivelul pielii
- vedere neclară
- tinitus (perceperea de sunete în ureche atunci când nu există nici un sunet extern)
- senzația că inima bate puternic în piept, creșterea tensiunii arteriale, înroșirea feței
- căscat frecvent
- constipație, diaree, dureri de stomac, vărsături (stare de rău), senzație de arsură în capul pieptului sau indigestie, emisii frecvente de gaze
- hipersudorație, erupții cutanate (cu mâncărime)
- durere musculară, spasm muscular
- urinare dureroasă, urinare frecventă
- dificultăți în obținerea unei erecții, și modificări ale ejaculării
- căderi (în special la vârstnici), oboseală
- scădere în greutate

Copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, cu depresie, tratați cu acest medicament au avut o pierdere în greutate, atunci când au început să ia acest medicament. Creșterea în greutate a început să fie ca a altor copii și adolescenți de aceeași vârstă și sex după 6 luni de tratament.

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

- inflamația gâtului ce poate cauza voce răgușită
- gânduri de sinucidere, tulburări ale somnului, scrâșnit din dinți, senzația de dezorientare, lipsă de motivare
- spasme și mișcări involuntare ale mușchilor, fasciculații (tresăriri) ale mușchilor, stare de neliniște sau incapacitatea de a sta jos sau în picioare, stare de nervozitate, tulburări ale atenției, percepția unui gust diferit de cel obișnuit, dificultăți în controlul mișcărilor, de exemplu lipsă de coordonare sau mișcări involuntare ale mușchilor, sindromul picioarelor fără repaus, somn neodihnit
- mărirea pupilelor (centrul de culoare închisă al ochiului), tulburări ale vederii
- senzație de amețală sau rotire (vertij), dureri de urechi
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- leșin, amețeli, senzație de amețală sau leșin la ridicarea în picioare, senzația de rece la degetele mâinilor și/sau picioarelor
- senzație de constricție a gâtului, sângerări de la nivelul nasului
- vărsătură cu sânge sau scaune negre, gastroenterită, eructații, dificultate la înghițire
- inflamație a ficatului, care poate să producă dureri abdominale, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- transpirații în cursul nopții, urticarie, transpirații reci, sensibilitate la soare, tendință crescută de a face vânătăi
- tensiune musculară, spasme musculare
- greutate la urinat sau incapacitate de a urina, dificultate la începutul urinării, nevoia de a urina în timpul nopții, nevoia de a urina mai des decât de obicei, scăderea fluxului de urină
- sângerări vaginale anormale, cicluri anormale cu sângerări abundente, dureroase, neregulate, sau prelungite, mai puțin obișnuit cicluri ușoare sau absente, disfuncție sexuală, durere la nivelul testiculelor sau scrotului
- durere în piept, senzație de frig, sete, frisoane, senzație de cald, tulburări de mers
- creștere în greutate
- Duloxetină Mylan poate provoca efecte de care să nu vă dați seama precum creșterea valorilor din sânge a concentrației enzimelor ficatului sau a potasiului, creatininfosfokinazei, zahărului sau a colesterolului

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

- reacție alergică gravă ce poate determina dificultăți în respirație sau amețeli, cu umflarea limbii sau a buzelor, reacții alergice
- scăderea activității glandei tiroide ce poate determina oboseală sau creștere în greutate
- deshidratare, scăderea cantității de sodiu din sânge (în special la persoanele în vârstă; simptomele constau în senzație de amețală, slăbiciune, confuzie, somnolență sau senzație de oboseală extremă, greață sau vărsături, simptome mai grave sunt leșin convulsii sau căderi), sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
- comportament suicidar, manie (o boală ale cărei simptome sunt hiperactivitatea, gânduri legate de competiție și scăderea nevoii de somn), halucinații, manifestări de agresivitate și furie
- „Sindrom serotoninergic” (o afecțiune rară care poate determina senzație intensă de fericire, somnolență, scăderea îndemânării, neliniște, senzație de ebrietate, febră, transpirații sau rigiditate musculară), convulsii
- presiune crescută în interiorul ochiului (glaucom)
- inflamația gurii, sânge roșu în scaun, respirație urât mirositoare, inflamația intestinului gros (ce determină diaree)
- insuficiență hepatică, culoare galbenă a pielii sau a albului ochilor (icter)
- sindrom Stevens-Johnson (afecțiune gravă cu apariția de vezicule pe piele, în gură, la nivelul ochilor și zonei genitale), reacție alergică gravă care provoacă umflarea feței sau gâtului (angioedem)
- contracția mușchilor mandibulei
- miros anormal al urinei
- simptome specifice menopauzei, secreție lactată anormală la bărbați și femei
- tuse, respirație șuierătoare și dificultăți la respirație care pot fi însoțite de creșterea temperaturii
- sângerări vaginale importante, imediat după naștere (hemoragii postpartum)

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

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

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Duloxetină Mylan**

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

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

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Numai flacoane:

A se utiliza în termen de 6 luni după deschidere.

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

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

### **Ce conține Duloxetină Mylan**

Substanța activă este duloxetina.

Fiecare capsulă conține 30 mg sau 60 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

Celelalte componente sunt:

*Conținutul capsulei:* Sfere de sucroză (sucroză, amidon de porumb), hipromeloză, Macrogol, Crospovidonă, talc, zahăr, ftalat de hipromeloză, dietilftalat.

*Învelișul capsulei:* Albastru briliant (E133), oxid galben de fier (172) (numai pentru 60 mg), dioxid de titan (E171), gelatină și cerneală aurie comestibilă (numai pentru 30 mg) sau cerneală albă comestibilă (numai pentru 60 mg).

*Cerneală aurie comestibilă:* șelac, propilen glicol, soluție concentrată de amoniac, oxid galben de fier (E172).

*Cerneală albă comestibilă:* șelac, propilen glicol, hidroxid de sodiu, povidonă, dioxid de titan (E171).

### **Cum arată Duloxetină Mylan și conținutul ambalajului**

Duloxetină Mylan este o capsulă gastrorezistentă. Fiecare capsulă de Duloxetină Mylan conține granule sferice de clorhidrat de duloxetină cu un înveliș care le protejează de aciditatea din stomac.

Duloxetină Mylan este disponibil în 2 concentrații: 30 mg și 60 mg.

Capsulele de 30 mg au capac opac albastru și corp opac alb și sunt inscripționate cu cerneală aurie cu 'MYLAN' și dedesubt 'DL 30' pe capac și corp.

Capsulele de 60 mg au capac opac albastru și corp opac galben și sunt inscripționate cu cerneală albă cu 'MYLAN' și dedesubt 'DL 60' pe capac și corp.

Duloxetină Mylan 30 mg este disponibil în blistere de 7, 14, 28, 49, 98 și multi-pachete cu 98 (2 pachete cu 49) capsule, în blistere perforate conținând 7 x 1, 28 x 1 sau 30 x 1 capsule și în flacoane conținând 30, 100, 250 sau 500 capsule și un deshidratant. Nu ingerați deshidratantul.

Duloxetină Mylan 60 mg este disponibil în blistere de 14, 28, 49, 84, 98 și multi-pachete cu 98 (2 pachete cu 49) capsule, în blistere perforate conținând 28 x 1, 30 x 1 sau 100 x 1 capsule și în flacoane conținând 30, 100, 250 sau 500 capsule și un deshidratant. Nu ingerați deshidratantul.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață:**

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

### **Fabricanții:**

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

**Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Ungaria**

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

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

**België/Belgique/Belgien**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**  
Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

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

**Ελλάδα**  
Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**  
Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Viatrix 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

**Lietuva**  
Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel: + 356 21 22 01 74

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

**Norge**  
Viatrix 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**  
Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: + 371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Acest prospect a fost revizuit în**

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