

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 30 mg di duloxetina (come cloridrato)

Eccipiente: saccarosio 8,6 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

La capsula di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg ha un corpo di colore bianco opaco, con stampato '30 mg' e una testa di colore blu opaco, con stampato '9543'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

Adulti

Il dosaggio di partenza e di mantenimento raccomandato è 60 mg al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. Dosaggi superiori ai 60 mg una volta al giorno, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno somministrata in dosi equamente suddivise, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza. La concentrazione plasmatica di duloxetina mostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, alcuni pazienti che rispondono insufficientemente ai 60 mg possono trarre beneficio con un dosaggio più alto.

La risposta al trattamento deve essere valutata dopo 2 mesi. Dopo questo periodo di tempo, nei pazienti con risposta iniziale inadeguata è improbabile una risposta aggiuntiva.

Il beneficio terapeutico deve essere rivalutato regolarmente (almeno ogni tre mesi) (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio solamente in base all'età. Tuttavia, si deve osservare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti

Non c'è esperienza sull'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato in pazienti con epatopatia che comporta alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Insufficienza renale

Nei pazienti con lieve o moderata disfunzione renale (clearance della creatinina da 30 a 80 ml/min) non è necessario un aggiustamento del dosaggio. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min; vedere paragrafo 4.3).

Sospensione del trattamento

La sospensione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno una-due settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se a seguito di una riduzione della dose o per una sospensione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, è da considerare la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso contemporaneo di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM con gli Inibitori della Monoamino Ossidasi (IMAO) non selettivi ed irreversibili è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

Epatopatia che comporta alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato in associazione con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacina (potenti inibitori del CYP1A2) poiché l'associazione determina concentrazioni plasmatiche elevate di duloxetina (vedere paragrafo 4.5).

Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

L'inizio del trattamento con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è controindicato nei pazienti con ipertensione non controllata, che potrebbe esporre i pazienti ad un potenziale rischio di crisi ipertensiva (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Mania e Convulsioni

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di mania o una diagnosi di disturbo bipolare, e/o convulsioni.

Midriasi

La midriasi è stata riportata in associazione con duloxetina, perciò deve essere usata cautela quando DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene prescritto a pazienti con aumentata pressione intraoculare, o a quelli a rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Pressione sanguigna e frequenza cardiaca

In alcuni pazienti duloxetina è stata associata ad un aumento della pressione sanguigna e ipertensione clinicamente significativa. Questo può essere dovuto all'effetto noradrenergico di duloxetina. Con duloxetina sono stati riportati casi di crisi ipertensive, soprattutto nei pazienti con ipertensione pre-esistente. Pertanto, nei pazienti con accertata ipertensione e/o altra patologia cardiaca, si raccomanda un monitoraggio della pressione sanguigna, specialmente durante il primo mese di trattamento. Duloxetina deve essere usata con cautela nei pazienti le cui condizioni potrebbero risultare compromesse da un'aumentata frequenza cardiaca o per un aumento della pressione sanguigna. Deve inoltre essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata insieme a medicinali che possono alterare il suo metabolismo (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che durante terapia con duloxetina presentano un aumento della pressione sanguigna mantenuto nel tempo deve essere considerata o una riduzione della dose, o una graduale interruzione del trattamento (vedere

paragrafo 4.8). La terapia con duloxetina non deve essere iniziata nei pazienti con ipertensione non controllata (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale in emodialisi (clearance della creatinina < 30 ml/min) le concentrazioni plasmatiche di duloxetina risultano aumentate. Per i pazienti con grave alterazione della funzionalità renale, vedere paragrafo 4.3. Per informazioni sui pazienti con lieve o moderata disfunzione renale, vedere paragrafo 4.2.

Impiego con antidepressivi

Si deve osservare cautela quando DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene usato in associazione con antidepressivi. In particolare, non è raccomandata l'associazione con gli IMAO selettivi e reversibili.

Erba di S. Giovanni

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in associazione con preparazioni a base di piante medicinali contenenti Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Depressione, ideazione e comportamento suicidario

Sebbene DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non sia indicato per il trattamento della depressione, il suo principio attivo (duloxetina) esiste anche come medicinale antidepressivo. La depressione si associa con un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a che non si verifica una remissione significativa della malattia. Poiché il miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o nelle successive, i pazienti devono essere strettamente controllati fino a quando non si verifica tale miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione. I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio o quelli che presentano un significativo grado di pensieri suicidari prima dell'inizio del trattamento sono noti per essere a rischio più elevato di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con medicinali antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

Durante la terapia con duloxetina od entro poco tempo dall'interruzione del trattamento sono stati riportati casi di pensieri suicidari e comportamenti suicidari (vedere paragrafo 4.8).

I medici devono incoraggiare i pazienti a riferire in qualsiasi momento ogni pensiero o senso di angoscia o sintomi depressivi. Se durante la terapia con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, il paziente presenta agitazione o sintomi depressivi, deve essere chiesto il parere di uno specialista, poiché la depressione è una patologia seria. Se viene presa la decisione di iniziare una terapia farmacologica antidepressiva, si raccomanda una sospensione graduale del trattamento con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (vedere paragrafo 4.2).

Uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Nessun studio clinico è stato effettuato con duloxetina nei pazienti pediatrici. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) ed atteggiamento ostile (soprattutto comportamento aggressivo, oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, in base alla necessità clinica, viene comunque presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, nei bambini e negli adolescenti non ci sono dati sulla sicurezza nel lungo termine relativi alla crescita, alla maturità ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Emorragie

Con l'assunzione di Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e di Inibitori della Ricaptazione della Serotonina/Noradrenalina (SNRI) sono state segnalate manifestazioni emorragiche, come ecchimosi, porpora ed emorragia gastrointestinale. Si consiglia cautela nei pazienti che stanno assumendo anticoagulanti e/o medicinali noti per avere effetti sulla funzionalità piastrinica, e nei pazienti con accertate tendenze al sanguinamento.

Iposodiemia

Durante la somministrazione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è stata riportata raramente iposodiemia, prevalentemente nel soggetto anziano. Si richiede cautela nei pazienti ad aumentato rischio di iposodiemia, così come nei pazienti anziani, cirrotici o disidratati, o nei pazienti trattati con diuretici. L'iposodiemia può essere dovuta ad una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Sospensione del trattamento

I sintomi da sospensione sono comuni quando il trattamento viene interrotto, specialmente se l'interruzione avviene in maniera brusca (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, eventi avversi osservati alla sospensione brusca del trattamento si verificarono in circa il 45 % dei pazienti trattati con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM e nel 23 % dei pazienti trattati con placebo. Il rischio di sintomi da sospensione osservati con gli SSRI e gli SRNI possono dipendere da parecchi fattori, inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono elencate al paragrafo 4.8. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento, ma ci sono state segnalazioni molto rare di tali sintomi in pazienti che hanno involontariamente dimenticato di prendere una dose. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto che la duloxetina venga gradualmente ridotta in un periodo non inferiore alle 2 settimane prima della sospensione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Acatisia/Irrequietezza psicomotoria

L'uso di duloxetina è stato associato con lo sviluppo di acatisia, caratterizzata da un'irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosa e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato da un'incapacità a stare seduto o immobile. Questo è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Medicinali contenenti duloxetina

Duloxetina viene usata con diversi nomi commerciali per differenti indicazioni (trattamento del dolore neuropatico diabetico, episodi di depressione maggiore così come incontinenza urinaria da sforzo). L'uso contemporaneo di più di uno di questi prodotti deve essere evitato.

Epatite/aumentati valori degli enzimi epatici

Con duloxetina (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, comprendenti marcati aumenti dei valori degli enzimi epatici (> 10 volte il limite normale superiore), epatite ed ittero. La maggior parte dei casi si è verificata durante i primi mesi di trattamento. Il tipo di danno epatico è stato essenzialmente epatocellulare. Duloxetina deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con altri medicinali che possono provocare un danno epatico.

Saccarosio

Le capsule rigide gastroresistenti di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM contengono saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio o di insufficienza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali per il SNC: il rischio di usare duloxetina in associazione con altri medicinali attivi sul SNC non è stato valutato in maniera sistematica, ad eccezione dei casi descritti in questo paragrafo. Pertanto, si consiglia cautela quando DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene assunto in associazione con altri medicinali ed altre sostanze che agiscono a livello centrale, inclusi l'alcool ed i medicinali sedativi (ad esempio benzodiazepine, morfinomimetici, antipsicotici, fenobarbitale, antistaminici sedativi).

Inibitori della Monoamino Ossidasi: a causa del rischio di comparsa della sindrome serotoninergica, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato in associazione con gli IMAO non selettivi ed irreversibili, o almeno entro i 14 giorni immediatamente successivi alla sospensione del trattamento con un IMAO. In base all'emivita di duloxetina, si devono attendere almeno 5 giorni dopo la sospensione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM prima di iniziare il trattamento con un IMAO (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio di comparsa della sindrome serotoninergica è più basso con gli IMAO selettivi e reversibili, come il moclobemide. Comunque, l'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in associazione con un IMAO selettivo e reversibile non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome serotoninergica: in rari casi, nei pazienti che assumono SSRI (ad esempio paroxetina, fluoxetina) in associazione con medicinali serotoninergici è stata riportata sindrome serotoninergica. Si consiglia cautela se DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene usato contemporaneamente con antidepressivi serotoninergici come gli SSRI, triciclici come clomipramina o amitriptilina, Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), venlafaxina o triptani, tramadolo, petidina e triptofano.

Effetti di duloxetina su altri medicinali

Medicinali metabolizzati dal CYP1A2: la farmacocinetica della teofillina, un substrato del CYP1A2, non è risultata significativamente alterata dalla somministrazione contemporanea con duloxetina (60 mg due volte al giorno).

Medicinali metabolizzati dal CYP2D6: la duloxetina è un inibitore moderato del CYP2D6. Quando duloxetina è stata somministrata ad un dosaggio di 60 mg due volte al giorno in associazione con una singola dose di desipramina, un substrato del CYP2D6, l'AUC di desipramina aumentò 3 volte. La somministrazione contemporanea di duloxetina (40 mg due volte al giorno) aumenta l'AUC allo steady state di tolterodina (2 mg due volte al giorno) del 71 % ma non influenza le farmacocinetiche del suo metabolita attivo 5-idrossile, e non si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Si consiglia cautela se DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è somministrato in associazione con medicinali che sono prevalentemente metabolizzati dal CYP2D6 (risperidone, antidepressivi triciclici [TCA] come nortriptilina, amitriptilina ed imipramina) in particolare se questi hanno un basso indice terapeutico (così come flecainide, propafenone e metoprololo).

Contraccettivi orali ed altri agenti steroidei: i risultati di studi *in vitro* dimostrano che duloxetina non induce l'attività catalitica del CYP3A. Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione del farmaco *in vivo*.

Anticoagulanti ed agenti antiipiastrinici: deve essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata in associazione con anticoagulanti orali o con agenti antiipiastrinici a causa di un potenziale aumento del rischio di sanguinamento attribuibile ad una interazione farmacodinamica. Inoltre, quando duloxetina è stata somministrata a pazienti in trattamento con warfarin sono stati riferiti aumenti dei valori INR. Tuttavia, la somministrazione di duloxetina in associazione a warfarin in condizioni di equilibrio, in volontari sani, come parte di uno studio di farmacologia clinica, non ha dato luogo ad una variazione clinicamente significativa del valore INR dal basale o della farmacocinetica di R- o S-warfarin.

Effetti di altri medicinali su duloxetina

Antiacidi ed antagonisti dei recettori H_2 : la somministrazione di duloxetina in associazione con antiacidi contenenti alluminio e magnesio o di duloxetina con famotidina non ha avuto un effetto significativo sulla percentuale o dimensione dell'assorbimento di duloxetina dopo somministrazione di una dose orale di 40 mg.

Inibitori del CYP1A2: poiché il CYP1A2 è coinvolto nel metabolismo di duloxetina, è probabile che l'uso di duloxetina in associazione con potenti inibitori del CYP1A2 determini concentrazioni più alte di duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una volta al giorno), un potente inibitore del CYP1A2, ha diminuito la clearance plasmatica apparente di duloxetina di circa il 77 % ed ha aumentato di 6 volte l' AUC_{0-t} . Pertanto DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere somministrato in associazione con inibitori potenti del CYP1A2 come la fluvoxamina (vedere paragrafo 4.3).

Induttori del CYP1A2: Studi di analisi della farmacocinetica di popolazione hanno evidenziato che i fumatori presentano concentrazioni plasmatiche di duloxetina quasi del 50 % più basse rispetto ai non fumatori.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di duloxetina in donne in gravidanza. Studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva per l'esposizione a concentrazioni sistemiche (AUC) di duloxetina più basse rispetto all'esposizione clinica massimale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Come con altri medicinali serotoninergici, sintomi da sospensione possono verificarsi nel neonato dopo un uso materno di duloxetina in prossimità del parto. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Le donne devono essere informate di riferire al loro medico dell'inizio di una gravidanza o dell'intenzione di intraprendere una gravidanza durante la terapia.

Allattamento

Sulla base di uno studio effettuato su 6 donne in periodo di allattamento, che non allattavano al seno i loro bambini, duloxetina viene scarsamente eliminata nel latte materno. Calcolata in mg/kg, la dose infantile giornaliera stimata corrisponde circa allo 0,14 % della dose materna (vedere paragrafo 5.2). Poiché la sicurezza di duloxetina nei neonati non è nota, l'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM può associarsi con un'azione sedativa e capogiro. I pazienti devono essere avvertiti di evitare di svolgere compiti potenzialmente pericolosi come guidare veicoli o usare macchinari nel caso in cui presentino sedazione o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi clinici controllati con placebo (per un totale di 6.828 pazienti, di cui 4.199 con duloxetina e 2.629 con placebo).

Le reazioni avverse più comunemente osservate nei pazienti con dolore neuropatico diabetico trattati con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sono state nausea, cefalea, secchezza della bocca, sonnolenza e capogiro.

Tabella 1: Reazioni avverse

Valutazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
<i>Esami diagnostici</i>					
	Riduzione di peso	Aumento di peso Aumento della creatina fosfochinasi	Aumento della colesterolemia		
<i>Patologie cardiache</i>					
	Palpitazioni	Tachicardia Aritmia sopraventricolare, principalmente fibrillazione atriale			
<i>Patologie del sistema nervoso</i>					
Cefalea (14,3 %) Sonnolenza (10,7 %) Capogiro (10,2 %)	Tremore Parestesia	Mioclono Nervosismo Disturbo dell'attenzione Letargia Disgeusia Discinesia Sindrome delle gambe senza riposo Scarsa qualità del sonno	Convulsione		Sindrome serotoninergica Sintomi extra-piramidali Acatisia Irrequietezza psicomotoria
<i>Patologie dell'occhio</i>					
	Visione offuscata	Midriasi Disturbi visivi	Glaucoma		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>					
	Tinnito ¹	Vertigini Otalgia			
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					
	Sbadiglio	Costrizione alla gola Epistassi			
<i>Patologie gastrointestinali</i>					
Nausea (24,3 %) Secchezza della bocca (12,8 %)	Stipsi Diarrea Vomito Dispepsia Flatulenza	Gastroenterite Eruttazione Gastrite	Stomatite Alitosi Ematochezia		Emorragia gastrointestinale

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
<i>Patologie renali e urinarie</i>					
		Ritenzione urinaria Disuria Difficoltà ad iniziare la minzione Nicturia Poliuria Ridotto flusso urinario	Odore alterato delle urine		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>					
	Aumentata sudorazione Eruzione cutanea	Sudorazioni notturne Orticaria Dermatite da contatto Sudorazione fredda Reazioni di fotosensibilità Aumentata tendenza a sviluppare lividi			Edema angioneurotico Sindrome di Stevens-Johnson
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>					
	Dolore muscolo-scheletrico Rigidità muscolare Spasmo muscolare	Contrazione muscolare	Trisma		
<i>Patologie endocrine</i>					
			Ipotiroidismo		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>					
	Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia (riportata specialmente nei pazienti diabetici)	Disidratazione Iposodiemia		SIADH
<i>Infezioni ed infestazioni</i>					
		Laringite			
<i>Patologie vascolari</i>					
	Vampata	Aumento della pressione sanguigna Estremità fredde Ipotensione ortostatica ² Sincope ²			Ipertensione Crisi ipertensive

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>					
	Affaticamento Dolore addominale	Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Sete Brividi di freddo Malessere Sensazione di caldo Disturbo della deambulazione			Dolore toracico
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					
			Disturbo di ipersensibilità Reazione anafilattica		
<i>Patologie epatobiliari</i>					
		Enzimi epatici elevati (ALT, AST, fosfatasi alcalina) Epatite ³ Danno epatico acuto			Ittero Insufficienza epatica
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>					
	Disfunzione erettile	Disturbi dell'eiaculazione Eiaculazione ritardata Disfunzioni di natura sessuale Emorragia a carico dell'apparato riproduttivo femminile	Sintomi della menopausa		
<i>Disturbi psichiatrici</i>					
	Insonnia Agitazione Diminuzione della libido Ansia Orgasmo anormale Sogni anormali	Disturbi del sonno Bruxismo Disorientamento Apatia	Mania Allucinazioni Comportamento aggressivo e ira ⁴		Ideazione suicidaria ⁵ Comportamento suicidario ⁵

¹Casi di convulsione e casi di tinnito sono stati inoltre riportati dopo la sospensione del trattamento.

²Casi di ipotensione ortostatica e sincope sono stati riportati soprattutto all'inizio del trattamento.

³Vedere paragrafo 4.4.

⁴Casi di comportamento aggressivo e ira sono stati riportati specialmente nelle fasi precoci del trattamento o dopo la sua sospensione.

⁵Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante terapia con duloxetine o nelle fasi precoci dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La sospensione della terapia con duloxetina (specialmente quando avviene in maniera brusca) porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, cefalea, irritabilità, diarrea, iperidrosi e vertigini.

Generalmente, per gli SSRI e gli SNRI, questi eventi sono di entità da lieve a moderata ed auto-limitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto, quando il trattamento con duloxetina non è più necessario, si consiglia di effettuare una sospensione graduale della terapia mediante una progressiva riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In tre studi clinici di fase acuta della durata di 12 settimane con duloxetina, su pazienti con dolore neuropatico diabetico, è stato osservato un aumento della glicemia a digiuno di lieve entità ma statisticamente significativo nei pazienti trattati con duloxetina. Il valore di HbA_{1c} è risultato stabile sia nei pazienti trattati con duloxetina che in quelli trattati con placebo. Nella fase di estensione di questi studi, che è durata fino a 52 settimane, c'è stato un aumento del valore di HbA_{1c} in entrambi i gruppi di pazienti trattati con duloxetina e con trattamento di routine, ma l'aumento medio è stato maggiore dello 0,3 % nel gruppo trattato con duloxetina. C'è stato anche un piccolo aumento della glicemia a digiuno e del colesterolo totale nei pazienti trattati con duloxetina mentre i test di laboratorio hanno mostrato una lieve diminuzione nel gruppo sottoposto a trattamento di routine.

Controlli elettrocardiografici sono stati effettuati su 528 pazienti trattati con duloxetina e su 205 pazienti trattati con placebo nel corso di studi clinici sul dolore neuropatico diabetico della durata fino a 13 settimane. Nei pazienti trattati con duloxetina l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca non è risultato diverso da quello osservato nei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con duloxetina e in quelli trattati con placebo non sono state osservate differenze clinicamente significative per le misurazioni del QT, PR, QRS, o QTcB.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio di duloxetina con dosi di 5.400 mg, da sola o in combinazione con altri medicinali. Si sono verificati alcuni decessi, essenzialmente in associazione al sovradosaggio di vari medicinali, ma anche con duloxetina da sola ad una dose di circa 1.000 mg. Segni e sintomi di sovradosaggio (con duloxetina da sola o in associazione con altri medicinali) comprendevano sonnolenza, coma, sindrome serotoninergica, convulsioni, vomito e tachicardia.

Non è conosciuto un antidoto specifico per duloxetina, ma se si manifesta una sindrome serotoninergica può essere preso in considerazione un trattamento specifico (come quello con ciproheptadina e/o il controllo della temperatura). Deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie. Si raccomanda un monitoraggio dei segni cardiaci e vitali, insieme con appropriate misure di supporto e sintomatiche. Il lavaggio gastrico può essere indicato se viene effettuato poco dopo l'ingestione o in pazienti sintomatici. Il carbone attivo può essere utile nel ridurre l'assorbimento. Duloxetina ha un ampio volume di distribuzione e la diuresi forzata, l'emoperfusione e la perfusione a scambio è improbabile che siano di beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi. Codice ATC: N06AX21.

Duloxetina è un inibitore combinato della ricaptazione di serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA). Duloxetina inibisce debolmente la ricaptazione della dopamina con nessuna affinità significativa per i recettori istaminergici, dopaminergici, colinergici ed adrenergici. Duloxetina aumenta in maniera dose-dipendente i livelli extracellulari di serotonina e noradrenalina in varie aree cerebrali degli animali.

Duloxetina ha normalizzato la soglia del dolore in vari modelli preclinici di dolore neuropatico ed infiammatorio ed ha attenuato l'atteggiamento verso il dolore in un modello di dolore persistente. L'azione inibitoria di duloxetina sul dolore è ritenuta essere il risultato di un potenziamento delle vie discendenti inibitorie del dolore presenti nel sistema nervoso centrale.

L'efficacia di duloxetina come trattamento per il dolore neuropatico diabetico è stata accertata in 2 studi randomizzati, di 12 settimane, in doppio cieco, controllati con placebo, a dose fissa in pazienti adulti (età compresa tra 22 e 88 anni) sofferenti per dolore neuropatico diabetico per almeno 6 mesi. Sono stati esclusi da questi studi i pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. Il risultato clinico primario è stato la media settimanale del dolore medio nelle 24 ore, misurato con una scala di Likert a 11 punti in un diario giornaliero compilato dai pazienti.

In entrambi gli studi, duloxetina 60 mg una volta al giorno e 60 mg due volte al giorno ha ridotto significativamente il dolore in confronto al placebo. In alcuni pazienti l'effetto è stato evidente nella prima settimana di trattamento. La differenza nel miglioramento medio tra i due bracci attivi del trattamento non è stata significativa. Circa il 65 % dei pazienti trattati con duloxetina, rispetto al 40 % di quelli trattati con placebo, ha registrato una riduzione del dolore riferito di almeno il 30 %. I valori corrispondenti ad una riduzione del dolore di almeno il 50 % sono stati 50 % e 26 % rispettivamente. Le percentuali di risposta clinica (miglioramento del dolore del 50 % o maggiore) sono state analizzate in base al fatto se il paziente avesse presentato o meno sonnolenza durante il trattamento. Nei pazienti che non avevano mostrato sonnolenza, la risposta clinica fu osservata nel 47 % dei pazienti che ricevettero duloxetina e nel 27 % dei pazienti con placebo. Le percentuali di risposta clinica nei pazienti che avevano mostrato sonnolenza sono state il 60 % con duloxetina e il 30 % con placebo. I pazienti che non avevano dimostrato una riduzione del dolore del 30 % entro 60 giorni difficilmente hanno raggiunto questo livello nel corso dell'ulteriore trattamento.

In uno studio in aperto non controllato a lungo termine, la riduzione del dolore nei pazienti che avevano risposto alla ottava settimana del trattamento in acuto con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg in un'unica somministrazione giornaliera veniva mantenuta nei successivi sei mesi come misurato attraverso le variazioni nel campo del dolore medio nelle 24 ore del questionario BPI (Brief Pain Inventory).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Duloxetina viene somministrata come singolo enantiomero. Duloxetina è ampiamente metabolizzata dai sistemi enzimatici di ossidazione (CYP1A2 e il polimorfo CYP2D6), seguiti da quelli di coniugazione. La farmacocinetica di duloxetina dimostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto (generalmente del 50-60 %), in parte dovuta al sesso, età, condizione riguardo al fumo e situazione del metabolita CYP2D6.

Duloxetina è ben assorbita dopo somministrazione orale con una C_{max} che viene raggiunta 6 ore dopo la dose. La biodisponibilità orale assoluta di duloxetina varia dal 32 % all'80 % (in media del 50 %). Il cibo rallenta da 6 a 10 ore il tempo per raggiungere il picco di concentrazione e diminuisce marginalmente l'entità dell'assorbimento (circa l'11 %). Queste variazioni non hanno alcuna rilevanza clinica. Duloxetina è legata alle proteine plasmatiche umane approssimativamente per il 96 %. Duloxetina si lega sia all'albumina che all'alfa-1 glicoproteina acida. Il legame con le proteine non è influenzato dall'alterazione della funzionalità renale o epatica.

Duloxetina viene estensivamente metabolizzata ed i metaboliti vengono eliminati principalmente nell'urina. Entrambi i citocromi P450-2D6 e 1A2 catalizzano la formazione dei due maggiori metaboliti, il glucuronide coniugato di 4-idrossi duloxetina ed il solfato coniugato del 5-idrossi 6-metossi duloxetina. In base a studi condotti *in vitro*, i metaboliti circolanti di duloxetina sono considerati farmacologicamente inattivi. La farmacocinetica di duloxetina nei pazienti che metabolizzano poco con il CYP2D6 non è stata studiata in maniera specifica. Dati limitati suggeriscono che in questi pazienti i livelli plasmatici di duloxetina sono più alti.

L'emivita di eliminazione di duloxetina varia da 8 a 17 ore (in media, 12 ore). Dopo una dose per via endovenosa la clearance plasmatica di duloxetina varia da 22 l/ora a 46 l/ora (in media, 36 l/ora). Dopo una dose orale la clearance plasmatica apparente di duloxetina varia da 33 a 261 l/ora (in media, 101 l/ora).

Particolari popolazioni:

Sesso: tra maschi e femmine sono state identificate differenze farmacocinetiche (la clearance plasmatica apparente è circa il 50 % più bassa nelle femmine). In base alla sovrapposizione nella variabilità della clearance, le differenze farmacocinetiche legate al sesso non giustificano la raccomandazione di usare un dosaggio più basso nei pazienti di sesso femminile.

Età: differenze farmacocinetiche sono state riscontrate tra le donne più giovani e quelle anziane (≥ 65 anni) (nell'anziano l'AUC aumenta di circa il 25 % e l'emivita è più lunga di circa il 25 %), sebbene la grandezza di queste variazioni non sia sufficiente a giustificare aggiustamenti del dosaggio. Come raccomandazione generale, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Alterazione della funzionalità renale: i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) che si sottopongono alla dialisi hanno valori della C_{max} e dell'AUC di duloxetina 2 volte più alti rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata i dati di farmacocinetica della duloxetina sono limitati.

Alterazione della funzionalità epatica: l'epatopatia di grado moderato (di classe B secondo la classificazione di Child-Pugh) influenza le proprietà farmacocinetiche di duloxetina. Nei pazienti con epatopatia di grado moderato la clearance plasmatica apparente di duloxetina risulta essere più bassa del 79 %, l'emivita terminale apparente è 2,3 volte più lunga e l'AUC è 3,7 volte più elevata rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di duloxetina e dei suoi metaboliti non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o grave.

Donne durante l'allattamento: La distribuzione di duloxetina fu studiata in 6 donne che allattavano e che si trovavano nel post-partum da almeno 12 settimane. La duloxetina fu ritrovata nel latte materno, e le concentrazioni allo steady-state nel latte materno furono circa 1/4 di quelle presenti nel plasma. La quantità di duloxetina nel latte materno fu circa 7 $\mu\text{g}/\text{die}$ per un dosaggio giornaliero di 40 mg due volte al giorno. L'allattamento non ebbe influenza sulla farmacocinetica della duloxetina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Duloxetina non si è rivelata genotossica in una serie di test standard e non si è rivelata cancerogena nei ratti. In studi di cancerogenesi su ratto, cellule multinucleate sono state osservate nel fegato in assenza di altre modificazioni istopatologiche. Il meccanismo sottostante e l'importanza clinica sono sconosciuti. Topi femmina ricevuti duloxetina per 2 anni hanno presentato un'aumentata incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari soltanto con il dosaggio più alto (144 mg/kg/die), ma questi sono stati ritenuti secondari all'induzione del sistema microsomale epatico. La rilevanza per l'uomo di questi dati sul topo è sconosciuta. Ratti femmina in trattamento con duloxetina (45 mg/kg/die) prima e durante l'accoppiamento e le fasi iniziali di gravidanza hanno avuto una diminuzione del consumo di cibo materno e del peso corporeo, un'interruzione del ciclo di estro, una diminuzione degli indici di vitalità alla nascita e di sopravvivenza della progenie ed un ritardo di crescita della progenie per livelli di esposizione sistemica ritenuti essere almeno uguali ai livelli di esposizione clinica massima (AUC). In uno studio di embriotossicità effettuato nel coniglio, è stata osservata una più alta incidenza di malformazioni cardiovascolari e scheletriche per livelli di esposizione sistemica al di sotto dell'esposizione clinica massima (AUC). In un altro studio effettuato per testare una dose più alta di un sale diverso di duloxetina, non sono state osservate malformazioni. In studi di tossicità pre-natale e post-natale effettuati sul ratto, duloxetina ha indotto effetti comportamentali avversi nella prole per livelli di esposizione sistemica al di sotto dell'esposizione clinica massima (AUC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Ipromellosa
Ipromellosa acetato succinato
Saccarosio
Granuli di zucchero
Talco
Biossido di titanio (E171)
Trietilcitrate

Involucro della capsula:

30 mg:
Gelatina
Sodio laurilsolfato
Biossido di titanio (E171)
Indigo carmine (E132)
Inchiostro verde commestibile

Inchiostro verde commestibile contiene:

Ferro ossido sintetico nero (E172)
Ferro ossido sintetico giallo (E172)
Glicole propilenico
Shellac

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Polivinilcloruro (PVC), Polietilene (PE) e Policlorotrifluoroetilene (PCTFE) sigillati con un foglio di alluminio.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg è disponibile in confezioni da 7, 28 e 98 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/471/003-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 60 mg di duloxetina (come cloridrato).

Eccipiente: saccarosio 17,2 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

La capsula di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg ha un corpo di colore verde opaco, con stampato '60 mg' e una testa di colore blu opaco, con stampato '9542'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

Adulti

Il dosaggio di partenza e di mantenimento raccomandato è 60 mg al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. Dosaggi superiori ai 60 mg una volta al giorno, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno somministrata in dosi equamente suddivise, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza. La concentrazione plasmatica di duloxetina mostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, alcuni pazienti che rispondono insufficientemente ai 60 mg possono trarre beneficio con un dosaggio più alto.

La risposta al trattamento deve essere valutata dopo 2 mesi. Dopo questo periodo di tempo, nei pazienti con risposta iniziale inadeguata è improbabile una risposta aggiuntiva.

Il beneficio terapeutico deve essere rivalutato regolarmente (almeno ogni tre mesi) (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio solamente in base all'età. Tuttavia, si deve osservare cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti

Non c'è esperienza sull'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato in pazienti con epatopatia che comporta alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Insufficienza renale

Nei pazienti con lieve o moderata disfunzione renale (clearance della creatinina da 30 a 80 ml/min) non è necessario un aggiustamento del dosaggio. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min; vedere paragrafo 4.3).

Sospensione del trattamento

La sospensione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno una-due settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se a seguito di una riduzione della dose o per una sospensione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, è da considerare la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso contemporaneo di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM con gli Inibitori della Monoamino Ossidasi (IMAO) non selettivi ed irreversibili è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

Epatopatia che comporta alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato in associazione con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacina (potenti inibitori del CYP1A2) poiché l'associazione determina concentrazioni plasmatiche elevate di duloxetina (vedere paragrafo 4.5).

Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

L'inizio del trattamento con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è controindicato nei pazienti con ipertensione non controllata, che potrebbe esporre i pazienti ad un potenziale rischio di crisi ipertensiva (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Mania e Convulsioni

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di mania o una diagnosi di disturbo bipolare, e/o convulsioni.

Midriasi

La midriasi è stata riportata in associazione con duloxetina, perciò deve essere usata cautela quando DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene prescritto a pazienti con aumentata pressione intraoculare, o a quelli a rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Pressione sanguigna e frequenza cardiaca

In alcuni pazienti duloxetina è stata associata ad un aumento della pressione sanguigna e ipertensione clinicamente significativa. Questo può essere dovuto all'effetto noradrenergico di duloxetina. Con duloxetina sono stati riportati casi di crisi ipertensive, soprattutto nei pazienti con ipertensione pre-esistente. Pertanto, nei pazienti con accertata ipertensione e/o altra patologia cardiaca, si raccomanda un monitoraggio della pressione sanguigna, specialmente durante il primo mese di trattamento. Duloxetina deve essere usata con cautela nei pazienti le cui condizioni potrebbero risultare compromesse da un'aumentata frequenza cardiaca o per un aumento della pressione sanguigna. Deve inoltre essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata insieme a medicinali che possono alterare il suo metabolismo (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che durante terapia con duloxetina presentano un aumento della pressione sanguigna mantenuto nel tempo deve essere considerata o una riduzione della dose, o una graduale interruzione del trattamento (vedere

paragrafo 4.8). La terapia con duloxetina non deve essere iniziata nei pazienti con ipertensione non controllata (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

Nei pazienti con grave insufficienza renale in emodialisi (clearance della creatinina < 30 ml/min) le concentrazioni plasmatiche di duloxetina risultano aumentate. Per i pazienti con grave alterazione della funzionalità renale, vedere paragrafo 4.3. Per informazioni sui pazienti con lieve o moderata disfunzione renale, vedere paragrafo 4.2.

Impiego con antidepressivi

Si deve osservare cautela quando DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene usato in associazione con antidepressivi. In particolare, non è raccomandata l'associazione con gli IMAO selettivi e reversibili.

Erba di S. Giovanni

Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in associazione con preparazioni a base di piante medicinali contenenti Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Depressione, ideazione e comportamento suicidario

Sebbene DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non sia indicato per il trattamento della depressione, il suo principio attivo (duloxetina) esiste anche come medicinale antidepressivo. La depressione si associa con un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a che non si verifica una remissione significativa della malattia. Poiché il miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o nelle successive, i pazienti devono essere strettamente controllati fino a quando non si verifica tale miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione. I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio o quelli che presentano un significativo grado di pensieri suicidari prima dell'inizio del trattamento sono noti per essere a rischio più elevato di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con medicinali antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

Durante la terapia con duloxetina od entro poco tempo dall'interruzione del trattamento sono stati riportati casi di pensieri suicidari e comportamenti suicidari (vedere paragrafo 4.8).

I medici devono incoraggiare i pazienti a riferire in qualsiasi momento ogni pensiero o senso di angoscia o sintomi depressivi. Se durante la terapia con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, il paziente presenta agitazione o sintomi depressivi, deve essere chiesto il parere di uno specialista, poiché la depressione è una patologia seria. Se viene presa la decisione di iniziare una terapia farmacologica antidepressiva, si raccomanda una sospensione graduale del trattamento con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (vedere paragrafo 4.2).

Uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Nessun studio clinico è stato effettuato con duloxetina nei pazienti pediatrici. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) ed atteggiamento ostile (soprattutto comportamento aggressivo, oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, in base alla necessità clinica, viene comunque presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, nei bambini e negli adolescenti non ci sono dati sulla sicurezza nel lungo termine relativi alla crescita, alla maturità ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Emorragie

Con l'assunzione di Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e di Inibitori della Ricaptazione della Serotonina/Noradrenalina (SNRI) sono state segnalate manifestazioni emorragiche, come ecchimosi, porpora ed emorragia gastrointestinale. Si consiglia cautela nei pazienti che stanno assumendo anticoagulanti e/o medicinali noti per avere effetti sulla funzionalità piastrinica, e nei pazienti con accertate tendenze al sanguinamento.

Iposodiemia

Durante la somministrazione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è stata riportata raramente iposodiemia, prevalentemente nel soggetto anziano. Si richiede cautela nei pazienti ad aumentato rischio di iposodiemia, così come nei pazienti anziani, cirrotici o disidratati, o nei pazienti trattati con diuretici. L'iposodiemia può essere dovuta ad una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Sospensione del trattamento

I sintomi da sospensione sono comuni quando il trattamento viene interrotto, specialmente se l'interruzione avviene in maniera brusca (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, eventi avversi osservati alla sospensione brusca del trattamento si verificarono in circa il 45 % dei pazienti trattati con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM e nel 23 % dei pazienti trattati con placebo. Il rischio di sintomi da sospensione osservati con gli SSRI e gli SRNI possono dipendere da parecchi fattori, inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono elencate al paragrafo 4.8. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento, ma ci sono state segnalazioni molto rare di tali sintomi in pazienti che hanno involontariamente dimenticato di prendere una dose. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto che la duloxetina venga gradualmente ridotta in un periodo non inferiore alle 2 settimane prima della sospensione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Acatisia/Irrequietezza psicomotoria

L'uso di duloxetina è stato associato con lo sviluppo di acatisia, caratterizzata da un'irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosa e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato da un'incapacità a stare seduto o immobile. Questo è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Medicinali contenenti duloxetina

Duloxetina viene usata con diversi nomi commerciali per differenti indicazioni (trattamento del dolore neuropatico diabetico, episodi di depressione maggiore così come incontinenza urinaria da sforzo). L'uso contemporaneo di più di uno di questi prodotti deve essere evitato.

Epatite/aumentati valori degli enzimi epatici

Con duloxetina (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, comprendenti marcati aumenti dei valori degli enzimi epatici (> 10 volte il limite normale superiore), epatite ed ittero. La maggior parte dei casi si è verificata durante i primi mesi di trattamento. Il tipo di danno epatico è stato essenzialmente epatocellulare. Duloxetina deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con altri medicinali che possono provocare un danno epatico.

Saccarosio

Le capsule rigide gastroresistenti di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM contengono saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio o di insufficienza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali per il SNC: il rischio di usare duloxetina in associazione con altri medicinali attivi sul SNC non è stato valutato in maniera sistematica, ad eccezione dei casi descritti in questo paragrafo. Pertanto, si consiglia cautela quando DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene assunto in associazione con altri medicinali ed altre sostanze che agiscono a livello centrale, inclusi l'alcool ed i medicinali sedativi (ad esempio benzodiazepine, morfinomimetici, antipsicotici, fenobarbitale, antistaminici sedativi).

Inibitori della Monoamino Ossidasi: a causa del rischio di comparsa della sindrome serotoninergica, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato in associazione con gli IMAO non selettivi ed irreversibili, o almeno entro i 14 giorni immediatamente successivi alla sospensione del trattamento con un IMAO. In base all'emivita di duloxetina, si devono attendere almeno 5 giorni dopo la sospensione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM prima di iniziare il trattamento con un IMAO (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio di comparsa della sindrome serotoninergica è più basso con gli IMAO selettivi e reversibili, come il moclobemide. Comunque, l'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in associazione con un IMAO selettivo e reversibile non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome serotoninergica: in rari casi, nei pazienti che assumono SSRI (ad esempio paroxetina, fluoxetina) in associazione con medicinali serotoninergici è stata riportata sindrome serotoninergica. Si consiglia cautela se DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene usato contemporaneamente con antidepressivi serotoninergici come gli SSRI, triciclici come clomipramina o amitriptilina, Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), venlafaxina o triptani, tramadolo, petidina e triptofano.

Effetti di duloxetina su altri medicinali

Medicinali metabolizzati dal CYP1A2: la farmacocinetica della teofillina, un substrato del CYP1A2, non è risultata significativamente alterata dalla somministrazione contemporanea con duloxetina (60 mg due volte al giorno).

Medicinali metabolizzati dal CYP2D6: la duloxetina è un inibitore moderato del CYP2D6. Quando duloxetina è stata somministrata ad un dosaggio di 60 mg due volte al giorno in associazione con una singola dose di desipramina, un substrato del CYP2D6, l'AUC di desipramina aumentò 3 volte. La somministrazione contemporanea di duloxetina (40 mg due volte al giorno) aumenta l'AUC allo steady state di tolterodina (2 mg due volte al giorno) del 71 % ma non influenza le farmacocinetiche del suo metabolita attivo 5-idrossile, e non si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Si consiglia cautela se DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è somministrato in associazione con medicinali che sono prevalentemente metabolizzati dal CYP2D6 (risperidone, antidepressivi triciclici [TCA] come nortriptilina, amitriptilina ed imipramina) in particolare se questi hanno un basso indice terapeutico (così come flecaicida, propafenone e metoprololo).

Contraccettivi orali ed altri agenti steroidei: i risultati di studi *in vitro* dimostrano che duloxetina non induce l'attività catalitica del CYP3A. Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione del farmaco *in vivo*.

Anticoagulanti ed agenti antiipiastrinici: deve essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata in associazione con anticoagulanti orali o con agenti antiipiastrinici a causa di un potenziale aumento del rischio di sanguinamento attribuibile ad una interazione farmacodinamica. Inoltre, quando duloxetina è stata somministrata a pazienti in trattamento con warfarin sono stati riferiti aumenti dei valori INR. Tuttavia, la somministrazione di duloxetina in associazione a warfarin in condizioni di equilibrio, in volontari sani, come parte di uno studio di farmacologia clinica, non ha dato luogo ad una variazione clinicamente significativa del valore INR dal basale o della farmacocinetica di R- o S-warfarin.

Effetti di altri medicinali su duloxetina

Antiacidi ed antagonisti dei recettori H_2 : la somministrazione di duloxetina in associazione con antiacidi contenenti alluminio e magnesio o di duloxetina con famotidina non ha avuto un effetto significativo sulla percentuale o dimensione dell'assorbimento di duloxetina dopo somministrazione di una dose orale di 40 mg.

Inibitori del CYP1A2: poiché il CYP1A2 è coinvolto nel metabolismo di duloxetina, è probabile che l'uso di duloxetina in associazione con potenti inibitori del CYP1A2 determini concentrazioni più alte di duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una volta al giorno), un potente inibitore del CYP1A2, ha diminuito la clearance plasmatica apparente di duloxetina di circa il 77 % ed ha aumentato di 6 volte l'AUC_{0-t}. Pertanto DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere somministrato in associazione con inibitori potenti del CYP1A2 come la fluvoxamina (vedere paragrafo 4.3).

Induttori del CYP1A2: Studi di analisi della farmacocinetica di popolazione hanno evidenziato che i fumatori presentano concentrazioni plasmatiche di duloxetina quasi del 50 % più basse rispetto ai non fumatori.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di duloxetina in donne in gravidanza. Studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva per l'esposizione a concentrazioni sistemiche (AUC) di duloxetina più basse rispetto all'esposizione clinica massimale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Come con altri medicinali serotoninergici, sintomi da sospensione possono verificarsi nel neonato dopo un uso materno di duloxetina in prossimità del parto. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Le donne devono essere informate di riferire al loro medico dell'inizio di una gravidanza o dell'intenzione di intraprendere una gravidanza durante la terapia.

Allattamento

Sulla base di uno studio effettuato su 6 donne in periodo di allattamento, che non allattavano al seno i loro bambini, duloxetina viene scarsamente eliminata nel latte materno. Calcolata in mg/kg, la dose infantile giornaliera stimata corrisponde circa allo 0,14 % della dose materna (vedere paragrafo 5.2). Poiché la sicurezza di duloxetina nei neonati non è nota, l'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM può associarsi con un'azione sedativa e capogiro. I pazienti devono essere avvertiti di evitare di svolgere compiti potenzialmente pericolosi come guidare veicoli o usare macchinari nel caso in cui presentino sedazione o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi clinici controllati con placebo (per un totale di 6.828 pazienti, di cui 4.199 con duloxetina e 2.629 con placebo).

Le reazioni avverse più comunemente osservate nei pazienti con dolore neuropatico diabetico trattati con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sono state nausea, cefalea, secchezza della bocca, sonnolenza e capogiro.

Tabella 1: Reazioni avverse

Valutazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune

($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Per ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
<i>Esami diagnostici</i>					
	Riduzione di peso	Aumento di peso Aumento della creatina fosfochinasi	Aumento della colesterolemia		
<i>Patologie cardiache</i>					
	Palpitazioni	Tachicardia Aritmia sopraventricolare, principalmente fibrillazione atriale			
<i>Patologie del sistema nervoso</i>					
Cefalea (14,3%) Sonnolenza (10,7%) Capogiro (10,2 %)	Tremore Parestesia	Mioclono Nervosismo Disturbo dell'attenzione Letargia Disgeusia Discinesia Sindrome delle gambe senza riposo Scarsa qualità del sonno	Convulsione		Sindrome serotoninergica Sintomi extra-piramidali Acatisia Irrequietezza psicomotoria Sintomi extra-piramidali
<i>Patologie dell'occhio</i>					
	Visione offuscata	Midriasi Disturbi visivi	Glaucoma		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>					
	Tinnito ¹	Vertigini Otalgia			
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					
	Sbadiglio	Costrizione alla gola Epistassi			
<i>Patologie gastrointestinali</i>					
Nausea (24,3 %) Secchezza della bocca (12,8 %)	Stipsi Diarrea Vomito Dispepsia Flatulenza	Gastroenterite Eruttazione Gastrite	Stomatite Alitosi Ematochezia		Emorragia gastrointestinale

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
<i>Patologie renali e urinarie</i>					
		Ritenzione urinaria Disuria Difficoltà ad iniziare la minzione Nicturia Poliuria Ridotto flusso urinario	Odore alterato delle urine		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>					
	Aumentata sudorazione Eruzione cutanea	Sudorazioni notturne Orticaria Dermatite da contatto Sudorazione fredda Reazioni di fotosensibilità Aumentata tendenza a sviluppare lividi			Edema angioneurotico Sindrome di Stevens-Johnson
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>					
	Dolore muscolo-scheletrico Rigidità muscolare Spasmo muscolare	Contrazione muscolare	Trisma		
<i>Patologie endocrine</i>					
			Ipotiroidismo		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>					
	Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia (riportata specialmente nei pazienti diabetici)	Disidratazione Iposodiemia		SIADH
<i>Infezioni ed infestazioni</i>					
		Laringite			
<i>Patologie vascolari</i>					
	Vampata	Aumento della pressione sanguigna Estremità fredde Ipotensione ortostatica ² Sincope ²			Ipertensione Crisi ipertensive

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>					
	Affaticamento Dolore addominale	Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Sete Brividi di freddo Malessere Sensazione di caldo Disturbo della deambulazione			Dolore toracico
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					
			Disturbo di ipersensibilità Reazione anafilattica		
<i>Patologie epatobiliari</i>					
		Enzimi epatici elevati (ALT, AST, fosfatasi alcalina) Epatite ³ Danno epatico acuto			Ittero Insufficienza epatica
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>					
	Disfunzione erettile	Disturbi dell'eiaculazione Eiaculazione ritardata Disfunzioni di natura sessuale Emorragia a carico dell'apparato riproduttivo femminile	Sintomi della menopausa		
<i>Disturbi psichiatrici</i>					
	Insomnia Agitazione Diminuzione della libido Ansia Orgasmo anormale Sogni anormali	Disturbi del sonno Bruxismo Disorientamento Apatia	Mania Allucinazioni Comportamento aggressivo e ira ⁴		Ideazione suicidaria ⁵ Comportamento suicidario ⁵

¹Casi di convulsione e casi di tinnito sono stati inoltre riportati dopo la sospensione del trattamento.

²Casi di ipotensione ortostatica e sincope sono stati riportati soprattutto all'inizio del trattamento.

³Vedere paragrafo 4.4.

⁴Casi di comportamento aggressivo e ira sono stati riportati specialmente nelle fasi precoci del trattamento o dopo la sua sospensione.

⁵Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante terapia con duloxetine o nelle fasi precoci dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La sospensione della terapia con duloxetina (specialmente quando avviene in maniera brusca) porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, cefalea, irritabilità, diarrea, iperidrosi e vertigini.

Generalmente, per gli SSRI e gli SNRI, questi eventi sono di entità da lieve a moderata ed auto-limitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto, quando il trattamento con duloxetina non è più necessario, si consiglia di effettuare una sospensione graduale della terapia mediante una progressiva riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In tre studi clinici di fase acuta della durata di 12 settimane con duloxetina, su pazienti con dolore neuropatico diabetico, è stato osservato un aumento della glicemia a digiuno di lieve entità ma statisticamente significativo nei pazienti trattati con duloxetina. Il valore di HbA_{1c} è risultato stabile sia nei pazienti trattati con duloxetina che in quelli trattati con placebo. Nella fase di estensione di questi studi, che è durata fino a 52 settimane, c'è stato un aumento del valore di HbA_{1c} in entrambi i gruppi di pazienti trattati con duloxetina e con trattamento di routine, ma l'aumento medio è stato maggiore dello 0,3 % nel gruppo trattato con duloxetina. C'è stato anche un piccolo aumento della glicemia a digiuno e del colesterolo totale nei pazienti trattati con duloxetina mentre i test di laboratorio hanno mostrato una lieve diminuzione nel gruppo sottoposto a trattamento di routine.

Controlli elettrocardiografici sono stati effettuati su 528 pazienti trattati con duloxetina e su 205 pazienti trattati con placebo nel corso di studi clinici sul dolore neuropatico diabetico della durata fino a 13 settimane. Nei pazienti trattati con duloxetina l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca non è risultato diverso da quello osservato nei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con duloxetina e in quelli trattati con placebo non sono state osservate differenze clinicamente significative per le misurazioni del QT, PR, QRS, o QTcB.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio di duloxetina con dosi di 5.400 mg, da sola o in combinazione con altri medicinali. Si sono verificati alcuni decessi, essenzialmente in associazione al sovradosaggio di vari medicinali, ma anche con duloxetina da sola ad una dose di circa 1.000 mg. Segni e sintomi di sovradosaggio (con duloxetina da sola o in associazione con altri medicinali) comprendevano sonnolenza, coma, sindrome serotoninergica, convulsioni, vomito e tachicardia.

Non è conosciuto un antidoto specifico per duloxetina, ma se si manifesta una sindrome serotoninergica può essere preso in considerazione un trattamento specifico (come quello con ciproheptadina e/o il controllo della temperatura). Deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie. Si raccomanda un monitoraggio dei segni cardiaci e vitali, insieme con appropriate misure di supporto e sintomatiche. Il lavaggio gastrico può essere indicato se viene effettuato poco dopo l'ingestione o in pazienti sintomatici. Il carbone attivo può essere utile nel ridurre l'assorbimento. Duloxetina ha un ampio volume di distribuzione e la diuresi forzata, l'emoperfusione e la perfusione a scambio è improbabile che siano di beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi. Codice ATC: N06AX21.

Duloxetina è un inibitore combinato della ricaptazione di serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA). Duloxetina inibisce debolmente la ricaptazione della dopamina con nessuna affinità significativa per i recettori istaminergici, dopaminergici, colinergici ed adrenergici. Duloxetina aumenta in maniera dose-dipendente i livelli extracellulari di serotonina e noradrenalina in varie aree cerebrali degli animali.

Duloxetina ha normalizzato la soglia del dolore in vari modelli preclinici di dolore neuropatico ed infiammatorio ed ha attenuato l'atteggiamento verso il dolore in un modello di dolore persistente. L'azione inibitoria di duloxetina sul dolore è ritenuta essere il risultato di un potenziamento delle vie discendenti inibitorie del dolore presenti nel sistema nervoso centrale.

L'efficacia di duloxetina come trattamento per il dolore neuropatico diabetico è stata accertata in 2 studi randomizzati, di 12 settimane, in doppio cieco, controllati con placebo, a dose fissa in pazienti adulti (età compresa tra 22 e 88 anni) sofferenti per dolore neuropatico diabetico per almeno 6 mesi. Sono stati esclusi da questi studi i pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. Il risultato clinico primario è stato la media settimanale del dolore medio nelle 24 ore, misurato con una scala di Likert a 11 punti in un diario giornaliero compilato dai pazienti.

In entrambi gli studi, duloxetina 60 mg una volta al giorno e 60 mg due volte al giorno ha ridotto significativamente il dolore in confronto al placebo. In alcuni pazienti l'effetto è stato evidente nella prima settimana di trattamento. La differenza nel miglioramento medio tra i due bracci attivi del trattamento non è stata significativa. Circa il 65 % dei pazienti trattati con duloxetina, rispetto al 40 % di quelli trattati con placebo, ha registrato una riduzione del dolore riferito di almeno il 30 %. I valori corrispondenti ad una riduzione del dolore di almeno il 50 % sono stati 50 % e 26 % rispettivamente. Le percentuali di risposta clinica (miglioramento del dolore del 50 % o maggiore) sono state analizzate in base al fatto se il paziente avesse presentato o meno sonnolenza durante il trattamento. Nei pazienti che non avevano mostrato sonnolenza, la risposta clinica fu osservata nel 47 % dei pazienti che ricevettero duloxetina e nel 27 % dei pazienti con placebo. Le percentuali di risposta clinica nei pazienti che avevano mostrato sonnolenza sono state il 60 % con duloxetina e il 30 % con placebo. I pazienti che non avevano dimostrato una riduzione del dolore del 30 % entro 60 giorni difficilmente hanno raggiunto questo livello nel corso dell'ulteriore trattamento.

In uno studio in aperto non controllato a lungo termine, la riduzione del dolore nei pazienti che avevano risposto alla ottava settimana del trattamento in acuto con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg in un'unica somministrazione giornaliera veniva mantenuta nei successivi sei mesi come misurato attraverso le variazioni nel campo del dolore medio nelle 24 ore del questionario BPI (Brief Pain Inventory).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Duloxetina viene somministrata come singolo enantiomero. Duloxetina è ampiamente metabolizzata dai sistemi enzimatici di ossidazione (CYP1A2 e il polimorfo CYP2D6), seguiti da quelli di coniugazione. La farmacocinetica di duloxetina dimostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto (generalmente del 50-60 %), in parte dovuta al sesso, età, condizione riguardo al fumo e situazione del metabolita CYP2D6.

Duloxetina è ben assorbita dopo somministrazione orale con una C_{max} che viene raggiunta 6 ore dopo la dose. La biodisponibilità orale assoluta di duloxetina varia dal 32 % all'80 % (in media del 50 %). Il cibo rallenta da 6 a 10 ore il tempo per raggiungere il picco di concentrazione e diminuisce marginalmente l'entità dell'assorbimento (circa l'11 %). Queste variazioni non hanno alcuna rilevanza clinica. Duloxetina è legata alle proteine plasmatiche umane approssimativamente per il 96 %. Duloxetina si lega sia all'albumina che all'alfa-1 glicoproteina acida. Il legame con le proteine non è influenzato dall'alterazione della funzionalità renale o epatica.

Duloxetina viene estensivamente metabolizzata ed i metaboliti vengono eliminati principalmente nell'urina. Entrambi i citocromi P450-2D6 e 1A2 catalizzano la formazione dei due maggiori metaboliti, il glucuronide coniugato di 4-idrossi duloxetina ed il solfato coniugato del 5-idrossi 6-metossi duloxetina. In base a studi condotti *in vitro*, i metaboliti circolanti di duloxetina sono considerati farmacologicamente inattivi. La farmacocinetica di duloxetina nei pazienti che metabolizzano poco con il CYP2D6 non è stata studiata in maniera specifica. Dati limitati suggeriscono che in questi pazienti i livelli plasmatici di duloxetina sono più alti.

L'emivita di eliminazione di duloxetina varia da 8 a 17 ore (in media, 12 ore). Dopo una dose per via endovenosa la clearance plasmatica di duloxetina varia da 22 l/ora a 46 l/ora (in media, 36 l/ora). Dopo una dose orale la clearance plasmatica apparente di duloxetina varia da 33 a 261 l/ora (in media, 101 l/ora).

Particolari popolazioni:

Sesso: tra maschi e femmine sono state identificate differenze farmacocinetiche (la clearance plasmatica apparente è circa il 50 % più bassa nelle femmine). In base alla sovrapposizione nella variabilità della clearance, le differenze farmacocinetiche legate al sesso non giustificano la raccomandazione di usare un dosaggio più basso nei pazienti di sesso femminile.

Età: differenze farmacocinetiche sono state riscontrate tra le donne più giovani e quelle anziane (≥ 65 anni) (nell'anziano l'AUC aumenta di circa il 25 % e l'emivita è più lunga di circa il 25 %), sebbene la grandezza di queste variazioni non sia sufficiente a giustificare aggiustamenti del dosaggio. Come raccomandazione generale, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Alterazione della funzionalità renale: i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) che si sottopongono alla dialisi hanno valori della C_{max} e dell'AUC di duloxetina 2 volte più alti rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata i dati di farmacocinetica della duloxetina sono limitati.

Alterazione della funzionalità epatica: l'epatopatia di grado moderato (di classe B secondo la classificazione di Child-Pugh) influenza le proprietà farmacocinetiche di duloxetina. Nei pazienti con epatopatia di grado moderato la clearance plasmatica apparente di duloxetina risulta essere più bassa del 79 %, l'emivita terminale apparente è 2,3 volte più lunga e l'AUC è 3,7 volte più elevata rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di duloxetina e dei suoi metaboliti non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o grave.

Donne durante l'allattamento: La distribuzione di duloxetina fu studiata in 6 donne che allattavano e che si trovavano nel post-partum da almeno 12 settimane. La duloxetina fu ritrovata nel latte materno, e le concentrazioni allo steady-state nel latte materno furono circa 1/4 di quelle presenti nel plasma. La quantità di duloxetina nel latte materno fu circa 7 $\mu\text{g}/\text{die}$ per un dosaggio giornaliero di 40 mg due volte al giorno. L'allattamento non ebbe influenza sulla farmacocinetica della duloxetina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Duloxetina non si è rivelata genotossica in una serie di test standard e non si è rivelata cancerogena nei ratti. In studi di cancerogenesi su ratto, cellule multinucleate sono state osservate nel fegato in assenza di altre modificazioni istopatologiche. Il meccanismo sottostante e l'importanza clinica sono sconosciuti. Topi femmina ricevuti duloxetina per 2 anni hanno presentato un'aumentata incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari soltanto con il dosaggio più alto (144 mg/kg/die), ma questi sono stati ritenuti secondari all'induzione del sistema microsomale epatico. La rilevanza per l'uomo di questi dati sul topo è sconosciuta. Ratti femmina in trattamento con duloxetina (45 mg/kg/die) prima e durante l'accoppiamento e le fasi iniziali di gravidanza hanno avuto una diminuzione del consumo di cibo materno e del peso corporeo, un'interruzione del ciclo di estro, una diminuzione degli indici di vitalità alla nascita e di sopravvivenza della progenie ed un ritardo di crescita della progenie per livelli di esposizione sistemica ritenuti essere almeno uguali ai livelli di esposizione clinica massima (AUC). In uno studio di embriotossicità effettuato nel coniglio, è stata osservata una più alta incidenza di malformazioni cardiovascolari e scheletriche per livelli di esposizione sistemica al di sotto dell'esposizione clinica massima (AUC). In un altro studio effettuato per testare una dose più alta di un sale diverso di duloxetina, non sono state osservate malformazioni. In studi di tossicità pre-natale e post-natale effettuati sul ratto, duloxetina ha indotto effetti comportamentali avversi nella prole per livelli di esposizione sistemica al di sotto dell'esposizione clinica massima (AUC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Ipromellosa
Ipromellosa acetato succinato
Saccarosio
Granuli di zucchero
Talco
Biossido di titanio (E171)
Trietilcitrate

Involucro della capsula:

60 mg:
Gelatina
Sodio laurilsolfato
Biossido di titanio (E171)
Indigo carmine (E132)
Ferro ossido giallo (E172)
Inchiostro bianco commestibile

Inchiostro bianco commestibile contiene:

Biossido di titanio (E171)
Glicole propilenico
Shellac
Povidone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Polivinilcloruro (PVC), Polietilene (PE) e Policlorotrifluoroetilene (PCTFE) sigillati con un foglio di alluminio.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg è disponibile in confezioni da 28 e 98 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/471/011-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Lilly S.A.
Avda. de la Industria N° 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Spagna

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di Farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 5-2 di Aprile 2009 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 0 del 24 aprile 2008 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMA.

PSUR

La periodicità dello PSUR di Duloxetine Boehringer Ingelheim corrisponderà a quella attribuita al medicinale di riferimento, Ariclam, fino a quando diversamente specificato.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCI PER CAPSULE RIGIDE GASTRORESISTENTI DA 30 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, capsule rigide gastroresistenti
Duloxetina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 30 mg di duloxetina (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 capsule rigide gastroresistenti
28 capsule rigide gastroresistenti
98 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale. Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/471/003
EU/1/08/471/004
EU/1/08/471/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP 30 mg capsule rigide gastroresistenti
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg capsule rigide gastroresistenti
Duloxetina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCI PER CAPSULE RIGIDE GASTRORESISTENTI DA 60 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, capsule rigide gastroresistenti
Duloxetina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 60 mg di duloxetina (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule rigide gastroresistenti
98 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale. Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP 60 mg capsule rigide gastroresistenti
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg capsule rigide gastroresistenti
Duloxetina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg capsule rigide gastroresistenti **DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg capsule rigide gastroresistenti** Duloxetina (come cloridrato)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM e a che cosa serve
2. Prima di prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
3. Come prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM E A CHE COSA SERVE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM aumenta i livelli di serotonina e di noradrenalina nel sistema nervoso.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM viene usato per curare nei soggetti adulti una condizione chiamata dolore neuropatico diabetico (spesso descritto come bruciante, tagliente, pungente, lancinante, od opprimente o come una scossa elettrica. Nell'area interessata si può avere perdita della sensibilità, oppure sensazioni in cui il contatto, il caldo, il freddo o la pressione possono causare dolore).

L'effetto di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM può essere osservato in molti pazienti con dolore neuropatico diabetico entro una settimana di trattamento.

2. PRIMA DI PRENDERE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

NON prenda DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM se lei:

- è allergico (ipersensibile) alla duloxetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
- sta prendendo o ha preso negli ultimi 14 giorni, un altro medicinale antidepressivo chiamato Inibitore della Monoamino Ossidasi (MAO) (vedere anche più avanti al paragrafo 'Assunzione di altri medicinali')
- ha una malattia al fegato
- ha una grave malattia ai reni
- sta assumendo fluvoxamina che viene abitualmente usata per curare la depressione, ciprofloxacina o enoxacina che sono usate per trattare alcune infezioni

Riferisca al medico se ha la pressione del sangue alta. Il medico le dirà se può prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Faccia particolare attenzione con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Le ragioni per cui DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM può non essere adatto a lei sono le seguenti. Parli con il medico prima di prendere il medicinale se lei:

- sta assumendo medicinali per curare la depressione (vedere 'Assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM con altri medicinali')
- sta assumendo l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), una preparazione a base di piante medicinali
- ha una malattia ai reni
- ha avuto convulsioni (crisi convulsive)
- ha avuto un disturbo di mania
- soffre di disturbo bipolare
- ha problemi agli occhi, così come alcuni tipi di glaucoma (aumentata pressione all'interno dell'occhio)
- ha una storia di alterazioni della coagulazione (tendenza a sviluppare lividi)
- esiste per lei il rischio di avere livelli di sodio bassi
- è in trattamento con un altro medicinale che può provocare un danno al fegato
- sta assumendo altri medicinali che contengono duloxetina
- ha un'intolleranza verso alcuni zuccheri (vedere più avanti al termine del paragrafo 2)
- sta pensando di interrompere l'assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (vedere paragrafo 3)

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM può causare una sensazione di irrequietezza o di incapacità a stare seduto o immobile. Se le accade questo deve dirlo al medico.

Pensieri di suicidio e peggioramento della depressione e del disturbo d'ansia

Se è depresso e/o presenta stati d'ansia qualche volta può avere pensieri di farsi del male o di uccidersi. Questi pensieri possono risultare aumentati quando per la prima volta comincia il trattamento con antidepressivi, poiché questi medicinali richiedono un periodo di tempo per essere efficaci, solitamente circa 2 settimane ma qualche volta anche tempi più lunghi.

Può essere più probabile avere questi pensieri se lei:

- ha avuto in passato pensieri di uccidersi o di farsi del male
- è un giovane adulto. Dati da studi clinici hanno mostrato un aumentato rischio di comportamento suicidario negli adulti di età inferiore ai 25 anni con disturbi psichiatrici che sono stati trattati con un antidepressivo

Se in qualsiasi momento ha pensieri di farsi del male o di uccidersi, contatti il medico o si rechi immediatamente in ospedale.

Può trovare utile raccontare a un parente o ad un amico intimo che lei è depresso o ha un disturbo di ansia e chiedere loro di leggere questo foglio. Potrebbe chiedere a loro di dirle se essi ritengono che la sua depressione o l'ansia stiano peggiorando, o se sono preoccupati per variazioni del suo comportamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

Normalmente DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Inoltre, lei deve sapere che i pazienti al di sotto dei 18 anni, quando assumono questo tipo di medicinali, presentano un aumentato rischio di effetti indesiderati come il tentativo di suicidio, pensieri suicidari ed atteggiamento ostile (soprattutto comportamento aggressivo, oppositivo e ira). Nonostante ciò, il medico può prescrivere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ai pazienti al di sotto dei 18 anni se egli/ella ritiene che questa sia per loro la soluzione migliore. Se il medico ha prescritto DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM a un paziente al di sotto dei 18 anni e lei desidera chiarimenti, torni dal medico. Lei deve informare il medico se uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati compare o peggiora quando i pazienti al di sotto dei 18 anni stanno assumendo DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Inoltre, in questo gruppo di età non sono ancora stati dimostrati effetti di sicurezza nel lungo termine di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM relativi alla crescita, alla maturità ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

La principale sostanza di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, duloxetina, si ritrova in altri medicinali per altre condizioni:

- la depressione, l'ansia e l'incontinenza urinaria

L'uso contemporaneo di più di uno di questi medicinali deve essere evitato. Verifichi con il medico se lei sta già assumendo medicinali che contengono duloxetina.

Il medico deve decidere se lei può prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM con altri medicinali. **Non inizi o interrompa l'assunzione di qualsiasi medicinale, inclusi quelli comprati senza prescrizione medica e i preparati a base di piante medicinali, prima di essersi consultato con il medico.**

Riferisca inoltre al medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali.

Inibitori della Monoamino Ossidasi (IMAO): lei non deve prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM se sta assumendo, o ha di recente assunto durante gli ultimi 14 giorni, un altro medicinale antidepressivo chiamato inibitore della monoamino ossidasi (IMAO). L'assunzione di un IMAO insieme con molti medicinali che richiedono prescrizione, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM incluso, può provocare effetti indesiderati gravi o anche pericolosi per la vita. Lei deve attendere almeno 14 giorni dopo che ha interrotto l'assunzione di un IMAO prima di poter prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Inoltre, lei deve aspettare almeno 5 giorni dopo che ha interrotto l'assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM prima di prendere un IMAO.

Medicinali che causano sonnolenza: questi includono medicinali prescritti dal medico, come benzodiazepine, potenti antidolorifici, antipsicotici, fenobarbitale, antistaminici.

Medicinali che aumentano il livello di serotonina: triptani, tramadolo, triptofano, Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) (così come paroxetina e fluoxetina), triciclici (così come clomipramina, amitriptilina), petidina, Erba di S. Giovanni (iperico) e venlafaxina. Questi medicinali aumentano il rischio di effetti indesiderati; se lei accusa qualsiasi sintomo insolito mentre sta assumendo uno di questi medicinali insieme con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, deve consultare il medico.

Anticoagulanti orali: medicinali che rendono fluido il sangue. Questi medicinali potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento.

Assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM con cibi e bevande

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM può essere assunto indipendentemente dai pasti. Deve fare attenzione se beve alcool quando è in trattamento con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Informi il medico se lei:

- è in stato di gravidanza, o se sta progettando di divenirlo, mentre sta assumendo DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Deve usare DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM solo dopo aver discusso con il medico i potenziali benefici e ogni potenziale rischio per il nascituro.
- sta allattando. L'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM durante l'allattamento non è raccomandato. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM può causarle sonnolenza od una sensazione di capogiro. Non guidi o non usi strumenti o macchinari finché non sia consapevole di come DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM agisce su di lei.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM contiene **saccarosio**. Se le è stato detto dal medico che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Prenda sempre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

La **dose abituale** di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è una capsula (60 mg) una volta al giorno, ma il medico le prescriverà la dose che ritiene giusta per lei.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è per uso orale. Deve deglutire la capsula intera con dell'acqua.

Per aiutarla a ricordare di prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, può risultarle più facile prenderlo ogni giorno alla stessa ora.

Parli con il medico per quanto tempo deve continuare a prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Non interrompa l'assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM senza averne parlato con il medico.

Se prende più DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista se lei ha preso un quantitativo di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM maggiore rispetto a quello che il medico le ha prescritto.

Se dimentica di prendere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Se dimentica una dose, la prenda non appena lo ricorda. Tuttavia, se questo è il momento di prendere la dose successiva, salti la dose dimenticata e prenda soltanto una dose singola come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non prenda più del quantitativo di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM che le è stato prescritto per un giorno.

Se interrompe il trattamento con DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Anche se si sente meglio, NON interrompa l'assunzione delle capsule senza essersi consultato con il medico. Se il medico ritiene che non abbia più bisogno di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, le chiederà di ridurre gradualmente la dose lungo un periodo di almeno 2 settimane prima di interrompere del tutto il trattamento.

Alcuni pazienti che interrompono improvvisamente l'assunzione di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM hanno avuto sintomi come:

- capogiro, sensazioni di formicolio come da punture di spilli ed aghi, disturbi del sonno (sogni intensi, incubi, incapacità di dormire), sensazione di irrequietezza o agitazione, sensazione di ansia, sensazione di sentirsi male (nausea) o di malessere (vomito), tremore (essere barcollanti), mal di testa, sensazione di irritabilità, diarrea, sudorazione eccessiva o vertigine.

Di solito questi sintomi non sono gravi e scompaiono entro pochi giorni, ma se lei avverte sintomi che sono fastidiosi deve consultarsi con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Normalmente questi effetti sono da lievi a moderati e spesso scompaiono dopo poche settimane.

Effetti indesiderati molto comuni (che possono verificarsi in più di 10 pazienti su 100 trattati)

- sensazione di malessere (nausea), sonnolenza, mal di testa, capogiro e secchezza della bocca

Effetti indesiderati comuni (che possono verificarsi da 1 a 10 pazienti su 100 trattati)

- stanchezza, difficoltà nel prendere sonno, ansia, sensazione di agitazione o sogni anormali
- tremore ed insensibilità, inclusa una sensazione di intorpidimento o di formicolio della cute
- diarrea, costipazione, conati (vomito), bruciore di stomaco, accumulo di gas nell'intestino, dolore allo stomaco
- tinnito (percezione di un suono nell'orecchio in assenza di uno stimolo sonoro esterno)
- capacità visiva offuscata
- sentire il cuore che sta battendo nel petto, vampata, aumentata sudorazione, sudorazioni notturne
- difficoltà ad avere una erezione, riduzione del desiderio sessuale
- eruzione cutanea (con prurito)
- dolore muscolare, rigidità muscolare, spasmo muscolare
- aumento dello sbadiglio
- mancanza di appetito, perdita di peso

Effetti indesiderati non comuni (che possono verificarsi da 1 a 10 pazienti su 1.000 trattati)

- infiammazione della gola
- sensazione di disorientamento, sensazione di sonnolenza, mancanza di motivazione
- sentire le cose diversamente dal solito, disturbo di attenzione, rigidità, spasmi e movimenti involontari dei muscoli, contrazione muscolare, alterazione nel modo di camminare
- scarsa qualità del sonno
- sindrome delle gambe senza riposo
- eruttazione, cattiva digestione, gastroenterite
- vertigini, dolore all'orecchio
- infiammazione del fegato che può provocare dolore addominale
- dilatazione delle pupille (il centro scuro dell'occhio), disturbi della vista
- accelerazione o irregolarità del battito cardiaco
- problemi di natura sessuale, incluso cambiamenti nell'eiaculazione e alterazione dell'orgasmo
- cicli mestruali anormali, inclusi cicli mestruali abbondanti o prolungati
- reazioni allergiche, aumentata tendenza a sviluppare lividi, vescicole o sensibilità alla luce solare
- aumento della pressione sanguigna, sensazione di freddo alle dita delle mani e/o dei piedi, sensazione di capogiro (soprattutto nell'alzarsi in piedi troppo velocemente), sudorazioni fredde, tremito o svenimento
- aumentato livello di zucchero nel sangue
- necessità di urinare più del normale, necessità di urinare durante la notte, difficoltà od incapacità ad urinare o riduzione del flusso urinario
- digrignamento dei denti, sensazione di caldo/freddo, sete, sensazione di costrizione alla gola, emorragie nasali
- aumento di peso

Effetti indesiderati rari (che possono verificarsi da 1 a 10 pazienti su 10.000 trattati)

- diminuita attività della ghiandola tiroide
- disidratazione
- mania (iperattività, pensieri che si rincorrono e diminuito bisogno di dormire)
- alito cattivo
- aumentata pressione all'interno dell'occhio (glaucoma)
- sintomi della menopausa
- contrazione della muscolatura della bocca
- aumentato livello di colesterolo nel sangue, bassi livelli di sodio nel sangue (i sintomi sono una sensazione di stare per vomitare e malessere con debolezza muscolare o sentirsi confusi)
- grave reazione allergica che causa difficoltà alla respirazione, capogiro e orticaria
- crisi convulsive

Altri possibili effetti indesiderati

- allucinazioni, pensieri suicidari, comportamento aggressivo e ira
- una sensazione di irrequietezza o un'incapacità a stare seduto o rimanere fermo, "Sindrome serotoninergica" (una rara reazione che può provocare sensazioni di grande felicità, sonnolenza, goffaggine, irrequietezza, sensazione di ubriachezza, febbre, sudorazione o rigidità muscolare)
- presenza di sangue di colore rosso vivo nelle feci, emissione di sangue con il vomito, o presenza di feci di colore nero come il catrame
- odore alterato delle urine
- sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
- dolore toracico
- colorazione gialla della cute (ittero), insufficienza epatica (del fegato), Sindrome di Stevens-Johnson, rigonfiamento improvviso della cute o della mucosa (angioedema)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico.

5. COME CONSERVARE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Tenere DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.

Conservare nella confezione originale. Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Il **principio attivo** è duloxetina.

Ogni capsula contiene 30 o 60 mg di duloxetina (come cloridrato).

Gli **eccipienti** sono:

Contenuto della capsula: ipromellosa, ipromellosa acetato succinato, saccarosio, granuli di zucchero, talco, biossido di titanio (E171), trietilcitrate.

(vedere al termine del paragrafo 2 per ulteriori informazioni sul saccarosio)

Involucro della capsula: gelatina, sodio laurilsolfato, biossido di titanio (E171), indigo carmine (E132), ferro ossido giallo (E172) (solo per i 60 mg) ed inchiostro verde commestibile (30 mg) oppure inchiostro bianco commestibile (60 mg).

Inchiostro verde commestibile: ferro ossido sintetico nero (E172), ferro ossido sintetico giallo (E172), glicole propilenico, shellac.

Inchiostro bianco commestibile: biossido di titanio (E171), glicole propilenico, shellac, povidone.

Descrizione dell'aspetto di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM e contenuto della confezione

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è una capsula rigida gastroresistente.

Ogni capsula di DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM contiene granuli di duloxetina cloridrato con un rivestimento per proteggerli dall'acidità dello stomaco.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM è disponibile in due concentrazioni: 30 e 60 mg.

La capsula da 30 mg ha un corpo di colore bianco opaco, con stampato '30 mg' e una testa di colore blu opaco, con stampato '9543'.

La capsula da 60 mg ha un corpo di colore verde opaco, con stampato '60 mg' e una testa di colore blu opaco, con stampato '9542'.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg è disponibile in confezioni da 7, 28 e 98 capsule.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg è disponibile in confezioni da 28 e 98 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania

Produttore: Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 210 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 553 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: + 39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Polska

Eli Lilly Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 224403300

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

România

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.