

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duloxetina Lilly 30 mg capsule rigide gastroresistenti
Duloxetina Lilly 60 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Duloxetina Lilly 30 mg

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

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula può contenere fino a 56 mg di saccarosio.

Duloxetina Lilly 60 mg

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

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula può contenere fino a 111 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

Duloxetina Lilly 30 mg

Corpo di colore bianco opaco, con stampato '30 mg' e una testa di colore blu opaco, con stampato '9543'.

Duloxetina Lilly 60 mg

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 disturbo depressivo maggiore.
Trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico.
Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.

Duloxetina Lilly è indicato negli adulti.
Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Disturbo depressivo maggiore

Il dosaggio di partenza e di mantenimento raccomandato è 60 mg una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. Dosaggi superiori a 60 mg una volta al giorno, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza. Tuttavia, non c'è evidenza clinica che suggerisca che i pazienti che non rispondono al dosaggio iniziale raccomandato possano beneficiare di ulteriori innalzamenti della dose.

La risposta terapeutica si osserva abitualmente dopo 2 - 4 settimane di trattamento.

Dopo consolidamento della risposta antidepressiva, si raccomanda di continuare il trattamento per diversi mesi, al fine di evitare la ricaduta. Nei pazienti con una storia di ripetuti episodi di depressione maggiore e che rispondono alla duloxetina, può essere preso in considerazione un ulteriore trattamento a lungo termine con dosaggio da 60 a 120 mg al giorno.

Disturbo d'ansia generalizzato

Il dosaggio di partenza raccomandato nei pazienti con disturbo d'ansia generalizzato è 30 mg una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. Nei pazienti che presentano una risposta insufficiente il dosaggio deve essere aumentato a 60 mg, che è la dose di mantenimento abituale nella maggior parte dei pazienti.

Nei pazienti con co-morbilità per il disturbo depressivo maggiore, il dosaggio di partenza e di mantenimento è 60 mg una volta al giorno (vedere anche le raccomandazioni sul dosaggio sopra riportate).

Negli studi clinici, dosaggi fino a 120 mg al giorno hanno dimostrato di essere efficaci e sono stati valutati da un punto di vista della sicurezza. Nei pazienti con insufficiente risposta a 60 mg, possono pertanto essere considerati aumenti fino a 90 mg o a 120 mg. Un aumento del dosaggio deve essere effettuato in base alla risposta clinica ed alla tollerabilità.

Dopo il consolidamento della risposta, si raccomanda di continuare il trattamento per diversi mesi, al fine di evitare una ricaduta.

Dolore neuropatico diabetico periferico

Il dosaggio di partenza e di mantenimento raccomandato è 60 mg al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. Dosaggi superiori a 60 mg una volta al giorno, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno somministrata in dosi frazionate in parti uguali, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza. La concentrazione plasmatica di duloxetina mostra un'ampia variabilità interindividuale (vedere paragrafo 5.2) pertanto, pazienti che non rispondono sufficientemente a 60 mg possono trarre beneficio con un dosaggio più elevato.

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 tardiva.

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

Particolari popolazioni

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio solamente in base all'età. Tuttavia, come con qualsiasi medicinale, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani, specialmente nel disturbo depressivo maggiore o nel disturbo d'ansia generalizzato con Duloxetina Lilly 120 mg al giorno, per il quale i dati sono limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Alterazione della funzionalità epatica

Duloxetina Lilly non deve essere usato nei pazienti con epatopatia con alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Alterazione della funzionalità renale

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

Popolazione pediatrica

Duloxetina non deve essere usata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni per il trattamento del disturbo depressivo maggiore a causa di problemi di sicurezza ed efficacia (vedere ai paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di duloxetina per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato nei pazienti pediatrici di età compresa tra 7 e 17 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti ai paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

La sicurezza e l'efficacia di duloxetina per il trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico non sono state studiate. Non ci sono dati disponibili.

Sospensione del trattamento

La sospensione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con Duloxetina Lilly 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 della riduzione della dose o della sospensione del trattamento si presentino sintomi intollerabili, è da tenere in considerazione la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può decidere di continuare a ridurre la dose in maniera più graduale.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

Epatopatia con alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

Duloxetina Lilly non deve essere usato in associazione con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacina (potenti inibitori del CYP1A2) poiché tale associazione determina concentrazioni plasmatiche elevate di duloxetina (vedere paragrafo 4.5).

Alterazione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

L'inizio del trattamento con Duloxetina Lilly 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

Duloxetina Lilly deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di mania o una diagnosi di disturbo bipolare e/o convulsioni.

Midriasi

In associazione con duloxetina è stata riportata midriasi, perciò deve essere usata cautela quando Duloxetina Lilly viene prescritto a pazienti con aumentata pressione intraoculare, o a rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Pressione arteriosa e frequenza cardiaca

In alcuni pazienti duloxetina è stata associata ad un aumento della pressione arteriosa e ad ipertensione clinicamente significativa. Questo può essere dovuto all'effetto di duloxetina sul sistema

noradrenergico. Con duloxetina sono stati riportati casi di crisi ipertensive, soprattutto nei pazienti con ipertensione pre-esistente. Pertanto, nei pazienti con diagnosi di ipertensione e/o altra patologia cardiaca, si raccomanda un monitoraggio pressorio, soprattutto durante il primo mese di trattamento. Duloxetina deve essere usata con cautela nei pazienti le cui condizioni cliniche potrebbero risultare compromesse da patologie che comportano un aumento della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa. Deve inoltre essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata in concomitanza a medicinali che possono alterarne il metabolismo (vedere paragrafo 4.5). Pazienti che durante terapia con duloxetina presentano un aumento della pressione arteriosa persistente nel tempo, deve essere considerata una riduzione della dose, o una graduale sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). La terapia con duloxetina non deve essere iniziata nei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata (vedere paragrafo 4.3).

Alterazione della funzionalità renale

Nei pazienti con grave alterazione della funzionalità 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 alterazione della funzionalità renale, vedere paragrafo 4.2.

Sindrome serotoninergica/ Sindrome neurolettica maligna

Come con altri medicinali ad azione serotoninergica, la sindrome serotoninergica o sindrome neurolettica maligna (*Neuroleptic malignant syndrome*, NMS), una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, può verificarsi durante il trattamento con duloxetina, in particolare con il contemporaneo uso di altri medicinali serotoninergici (inclusi gli SSRI, gli antidepressivi triciclici SNRI o i triptani), con medicinali che alterano il metabolismo della serotonina come gli IMAO, o con antipsicotici o altri antagonisti della dopamina che possono influenzare i sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergici (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale (ad es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità del sistema nervoso autonomo (ad es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (ad es, iperriflessia, incoordinazione), e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea). La sindrome serotoninergica nella sua forma più grave può simulare la NMS, che comprende ipertermia, rigidità muscolare, livelli elevati di creatininchinasi sierica, instabilità autonoma con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali e cambiamenti dello stato mentale.

Se un trattamento concomitante con duloxetina ed altri medicinali serotoninergici/neurolettici che possono influenzare i sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergici e/o dopaminergici è clinicamente giustificato, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e durante gli aumenti della dose.

Erba di S. Giovanni

Le reazioni avverse possono essere più comuni durante l'uso di Duloxetina Lilly in associazione con preparazioni a base di piante medicinali contenenti Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Suicidio

Disturbo depressivo maggiore e disturbo d'ansia generalizzato:

La depressione si associa ad 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 dei sintomi può non verificarsi sia durante le prime settimane di trattamento che nelle settimane successive, in tale periodo i pazienti devono essere strettamente monitorati. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione.

Altre condizioni psichiatriche per le quali viene prescritto Duloxetina Lilly possono essere associate anche con un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste situazioni patologiche possono coesistere con il disturbo depressivo maggiore. Pertanto le stesse precauzioni adottate durante

il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore devono essere osservate durante il trattamento di pazienti con altri disturbi psichiatrici.

I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio o che presentano pensieri suicidari prima dell'inizio del trattamento sono noti per avere un rischio più elevato di sviluppare pensieri suicidari o tentativi di suicidio, e pertanto devono essere attentamente monitorati 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 dalla sospensione del trattamento sono stati riportati casi di pensieri suicidari e comportamenti suicidari (vedere paragrafo 4.8).

Una stretta sorveglianza dei pazienti, e in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare la terapia farmacologica specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvisati della necessità di controllare e di riferire immediatamente al medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di insoliti cambiamenti comportamentali, qualora questi sintomi si manifestano.

Dolore neuropatico diabetico periferico:

Come con altri medicinali aventi simile azione farmacologica (antidepressivi), durante la terapia con duloxetina od entro poco tempo dalla sospensione del trattamento sono stati riportati casi isolati di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari. Per quanto riguarda i fattori di rischio per il suicidio nella depressione, si rimanda a quanto detto in precedenza. I medici devono incoraggiare i pazienti a riferire qualsiasi pensiero o sensazione di angoscia in qualsiasi momento.

Uso nei bambini e negli adolescenti di età sotto i 18 anni

Duloxetina Lilly non deve essere usato nel trattamento di bambini e adolescenti di età sotto i 18 anni. 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, il trattamento viene comunque iniziato, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidari (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, nei bambini e negli adolescenti non esistono dati di sicurezza a lungo termine relativi alla crescita, alla maturità ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale (vedere paragrafo 4.8).

Emorragie

Con l'assunzione di Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e di Inibitori della Ricaptazione della Serotonina/Noradrenalina (SNRI), duloxetina inclusa, sono state segnalate manifestazioni emorragiche come ecchimosi, porpora ed emorragia gastrointestinale. Duloxetina può aumentare il rischio di emorragia post-parto (vedere paragrafo 4.6). Si consiglia cautela nei pazienti che stanno assumendo anticoagulanti e/o medicinali noti per avere effetti sulla funzionalità piastrinica [ad es. Farmaci anti-infiammatori Non Steroidei (FANS) o l'Acido Acetilsalicilico (ASA)], e nei pazienti con accertate tendenze al sanguinamento.

Iposodiemia

Durante la somministrazione di Duloxetina Lilly è stata riportata iposodiemia, inclusi casi con sodiemia inferiore a 110 mmol/l. L'iposiemia può essere dovuta ad una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH). La maggioranza dei casi di iposodiemia sono stati riportati negli anziani, soprattutto se collegati ad una storia recente di, o ad una condizione predisponente ad alterazioni dell'equilibrio elettrolitico. Si richiede cautela nei pazienti ad aumentato rischio di iposodiemia, così come nei pazienti anziani, cirrotici o disidratati, o nei pazienti in trattamento con farmaci diuretici.

Sospensione del trattamento

I sintomi da sospensione sono comuni dopo interruzione del trattamento soprattutto se ciò avviene in modo rapido (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, eventi avversi osservati alla sospensione brusca del trattamento si sono verificati in circa il 45 % dei pazienti trattati con Duloxetina Lilly e nel 23 % dei pazienti trattati con placebo.

Il rischio di sintomi da sospensione osservati con gli SSRI e gli SNRI possono dipendere da molteplici fattori, inclusi la durata, la dose del trattamento 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 piuttosto rare di sintomi comparsi dopo mancata assunzione di una singola dose. Generalmente si tratta di sintomi auto-limitanti che abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se talvolta 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).

Pazienti anziani

Ci sono dati limitati sull'uso di Duloxetina Lilly 120 mg nei pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore e con disturbo d'ansia generalizzato. Pertanto, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani con il massimo dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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, disturbo depressivo maggiore, disturbo d'ansia generalizzato e 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, con 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 in trattamento con altri medicinali che possono provocare un danno epatico.

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

Saccarosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori della Monoamino Ossidasi: A causa del rischio di comparsa della sindrome serotoninergica, duloxetina non deve essere usata 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 Duloxetina Lilly prima di iniziare il trattamento con un IMAO (vedere paragrafo 4.3).

L'uso di Duloxetina Lilly in associazione con un IMAO selettivo e reversibile, come moclobemide, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). L'antibiotico linezolid è un IMAO reversibile non selettivo e non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con Duloxetina Lilly (vedere paragrafo 4.4).

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 Duloxetina Lilly non deve essere somministrato in associazione con potenti inibitori del CYP1A2 come la fluvoxamina (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali per il SNC: Il rischio di assunzione di 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 Duloxetina Lilly viene assunto in associazione con altri medicinali od altre sostanze che agiscono a livello del sistema nervoso centrale, inclusi l'alcool ed i medicinali sedativi (ad esempio benzodiazepine, morfonomimetici, antipsicotici, fenobarbitale, antistaminici sedativi).

Medicinali serotoninergici: In rari casi, nei pazienti che assumono SSRI/SNRI in associazione con medicinali serotoninergici è stata riportata sindrome serotoninergica. Si consiglia cautela se Duloxetina Lilly viene usato contemporaneamente con medicinali serotoninergici come SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici come clomipramina o amitriptilina, IMAO come moclobemide o linezolid, Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) o triptani, tramadolo, petidina e triptofano (vedere paragrafo 4.4).

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 è aumentato di 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 Duloxetina Lilly 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 antiplateletici: Deve essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata in associazione con anticoagulanti orali o con agenti antiplateletici 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 completo benessere clinico, in volontari sani, come parte di uno studio di farmacologia clinica, non ha dato luogo ad una variazione clinicamente significativa del valore INR rispetto al 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 velocità o entità dell'assorbimento di duloxetina dopo somministrazione di una dose orale di 40 mg.

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 Fertilità, gravidanza e allattamento

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).

Due ampi studi osservazionali non suggeriscono un incremento complessivo del rischio di malformazioni congenite maggiori (uno effettuato negli USA che ha incluso 2500 donne esposte alla duloxetina durante il primo trimestre di gravidanza e uno effettuato nell'Unione Europea che ha incluso 1500 donne esposte alla duloxetina durante il primo trimestre di gravidanza). L'analisi sulle specifiche malformazioni come malformazioni cardiache mostra risultati non conclusivi.

Nello studio condotto nell'Unione Europea, l'esposizione materna alla duloxetina durante la gravidanza avanzata (in ogni momento a partire dalla 20esima settimana gestazionale fino al parto) è risultata associata con un aumento del rischio di nascita pretermine (meno del doppio, il che corrisponde a circa 6 ulteriori nascite premature ogni 100 donne trattate con duloxetina nell'ultima parte della gravidanza). La maggior parte è avvenuta tra la 35 e la 36esima settimana di gestazione. Questa associazione non è stata osservata nello studio condotto negli USA.

I dati osservazionali negli USA hanno fornito evidenza di un rischio aumentato (meno del doppio) di emorragia post-parto a seguito dell'esposizione a duloxetina entro il mese prima del parto.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso degli SSRI in gravidanza, specialmente nelle fasi avanzate della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Sebbene nessuno studio abbia investigato l'associazione di PPHN al trattamento con SNRI, questo rischio potenziale non può essere escluso con duloxetina, considerando il meccanismo d'azione (inibizione della ricaptazione della serotonina).

Come con altri medicinali serotoninergici, sintomi da sospensione possono verificarsi nel neonato dopo un uso materno di duloxetina in prossimità del parto. Sintomi da sospensione osservati con duloxetina possono includere ipotonia, tremore, nervosismo, difficoltà nell'allattamento, difficoltà respiratoria e convulsioni. La maggior parte dei casi si sono verificati sia alla nascita sia entro pochi giorni dalla nascita.

Duloxetina Lilly 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, è emerso che 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 Duloxetina Lilly durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

Fertilità

Negli studi su animali, duloxetina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile, e gli effetti nelle femmine sono stati evidenti solo a dosi che hanno causato una tossicità materna.

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

Duloxetina Lilly può avere un'influenza da lieve a moderata sull'abilità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'assunzione di Duloxetina Lilly può associarsi a sedazione 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

a. Sommario del profilo di sicurezza

Nei pazienti trattati con Duloxetina Lilly le reazioni avverse più comunemente riportate sono state nausea, cefalea, secchezza della bocca, sonnolenza e capogiro. Tuttavia, la maggioranza delle reazioni avverse comuni si è presentata da lieve a moderata, generalmente esse sono iniziate precocemente durante la terapia e la maggior parte di esse tendeva a ridursi con il proseguimento della terapia.

b. Tabella con l'elenco delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi clinici controllati con placebo.

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 (non può essere stimata 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	Non nota
<i>Infezioni ed infestazioni</i>					
		Laringite			
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					
			Reazione anafilattica Disturbo di ipersensibilità		
<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 ⁶		

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi psichiatrici</i>					
	Insonnia Agitazione Diminuzione della libido Ansia Orgasmo anormale Sogni anormali	Ideazione suicidaria ^{5,7} Disturbo del sonno Bruxismo Disorientamento Apatia	Comportamento suicidario ^{5,7} Mania Allucinazioni Comportamento aggressivo e ira ⁴		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>					
Cefalea Sonnolenza	Capogiro Letargia Tremore Parestesia	Mioclono Acatisia ⁷ Nervosismo Disturbo dell'attenzione Disgeusia Discinesia Sindrome delle gambe senza riposo Scarsa qualità del sonno	Sindrome serotoninergica ⁶ Convulsioni ¹ Irrequietezza psicomotoria ⁶ Sintomi extra-piramidali ⁶		
<i>Patologie dell'occhio</i>					
	Visione offuscata	Midriasi Deterioramento visivo	Glaucoma		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>					
	Tinnito ¹	Vertigini Otalgia			
<i>Patologie cardiache</i>					
	Palpitazioni	Tachicardia Aritmia sopraventricolare, principalmente fibrillazione atriale			Cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia di Takotsubo)
<i>Patologie vascolari</i>					
	Aumento della pressione sanguigna ³ Vampata	Sincope ² Ipertensione ^{3,7} Ipotensione ortostatica ² Estremità fredde	Crisi ipertensive ^{3,6}		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>					
	Sbadiglio	Costrizione alla gola Epistassi	Malattia polmonare interstiziale ¹⁰ Polmonite eosinofila ⁶		

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie gastrointestinali</i>					
Nausea Secchezza della bocca	Stipsi Diarrea Dolore addominale Vomito Dispepsia Flatulenza	Emorragia gastrointestinale ⁷ Gastroenterite Eruttazione Gastrite Disfagia	Stomatite Ematochezia Alitosi Colite microscopica ⁹		
<i>Patologie epatobiliari</i>					
		Epatite ³ Enzimi epatici elevati (ALT, AST, fosfatasi alcalina) Danno epatico acuto	Insufficienza epatica ⁶ Ittero ⁶		
<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	Sindrome di Stevens-Johnson ⁶ Edema angioneurotico ⁶	Vasculite cutanea	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>					
	Dolore muscolo-scheletrico Spasmo muscolare	Rigidità muscolare Contrazione muscolare	Trisma		
<i>Patologie renali e urinarie</i>					
	Disuria Pollachiuria	Ritenzione urinaria Difficoltà ad iniziare la minzione Nicturia Poliuria Ridotto flusso urinario	Odore alterato delle urine		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>					
	Disfunzione erettile Disturbi dell'eiaculazione Eiaculazione ritardata	Emorragia a carico dell'apparato riproduttivo femminile Disturbo mestruale Disfunzioni di natura sessuale Dolore testicolare	Sintomi della menopausa Galattorrea Iperprolattinemia Emorragia post-parto ⁶		

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>					
	Cadute ⁸ Affaticamento	Dolore toracico ⁷ Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Sete Brividi di freddo Malessero Sensazione di caldo Disturbo della deambulazione			
<i>Esami diagnostici</i>					
	Riduzione di peso	Aumento di peso Aumento della creatina fosfochinasi ematica Aumento della potassiemia	Aumento della colesterolemia		

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).

⁶Frequenza stimata delle reazioni avverse riportate durante il periodo di farmacovigilanza successivo alla commercializzazione; non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

⁷Differenza non statisticamente significativa dal placebo.

⁸Le cadute sono state più comuni nei soggetti anziani (≥ 65 anni di età)

⁹Frequenza stimata in base a tutti i dati degli studi clinici.

¹⁰Frequenza stimata in base a studi clinici controllati con placebo.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

La sospensione della terapia con duloxetine (specialmente quando avviene in maniera brusca) porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (incluse parestesie o sensazioni tipo scossa elettrica, con particolare localizzazione cranica), disturbi del sonno (insonnia e sogni vividi), affaticamento, sonnolenza, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, cefalea, mialgia, 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 duloxetine 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 duloxetine, in pazienti con dolore neuropatico diabetico, è stato osservato un aumento della glicemia a digiuno di lieve entità ma statisticamente significativo nei pazienti trattati con duloxetine. Il valore di HbA_{1c} è risultato stabile sia nei pazienti trattati con duloxetine che in quelli trattati con placebo. Nella fase di estensione di questi studi, durata fino a 52 settimane, c'è stato un aumento del valore di HbA_{1c} in entrambi i gruppi di pazienti trattati con duloxetine e con trattamento di routine, ma l'aumento medio è stato maggiore dello 0,3 % nel gruppo trattato con duloxetine. C'è stato anche un lieve 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.

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.

d. Popolazione pediatrica

In studi clinici, 509 pazienti pediatrici di età compresa tra 7 e 17 anni con disturbo depressivo maggiore e 241 pazienti pediatrici di età compresa tra 7 e 17 anni con disturbo d'ansia generalizzato sono stati trattati con duloxetina. In generale, il profilo delle reazioni avverse con duloxetina in bambini e adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti.

Un totale di 467 pazienti pediatrici inizialmente randomizzati a duloxetina in studi clinici, hanno presentato una diminuzione media di peso di 0,1 kg alla decima settimana rispetto ad un aumento medio di 0,9 kg nei 353 pazienti trattati con placebo. Nella fase successiva, durante il periodo di 4-6 mesi di estensione dello studio, i pazienti hanno presentato mediamente la tendenza al recupero del percentile atteso per il loro peso basale previsto sulla base dei dati di popolazione di soggetti sani di pari età e sesso.

In studi della durata fino a 9 mesi nei pazienti pediatrici trattati con duloxetina (vedere paragrafo 4.4) è stata osservata una diminuzione media complessiva dell'1% del percentile altezza [una diminuzione del 2% nei ragazzi (di età compresa tra 7 e 11 anni) ed un aumento dello 0,3% negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni)].

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

Non è conosciuto un antidoto specifico per duloxetina, ma in caso di comparsa di segni e sintomi di sindrome serotoninergica può essere preso in considerazione un trattamento specifico (come quello con ciproheptadina e/o il controllo della temperatura). In tal caso deve essere assicurata la pervietà delle vie respiratorie. Si raccomanda un monitoraggio dei segni cardiaci e vitali, insieme con appropriate terapie di supporto e sintomatiche. Il lavaggio gastrico può essere indicato se viene effettuato poco dopo l'ingestione di duloxetina 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 diano beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalitici, antidepressivi, altri antidepressivi. Codice ATC: N06AX21.

Meccanismo d'azione

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.

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia e sicurezza clinica

Disturbo depressivo maggiore:

Duloxetina Lilly è stato studiato in un programma clinico comprendente 3.158 pazienti (1.285 anni-paziente di esposizione) che rispondevano ai criteri del DSM-IV per la depressione maggiore. L'efficacia di Duloxetina Lilly al dosaggio raccomandato di 60 mg una volta al giorno è stata dimostrata in tutti e tre gli studi clinici in acuto a dosaggio fisso, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo effettuati su pazienti ambulatoriali adulti con disturbo depressivo maggiore. Complessivamente, l'efficacia di Duloxetina Lilly è stata dimostrata con dosaggi giornalieri tra 60 e 120 mg in cinque su sette studi clinici in acuto a dosaggio fisso, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo effettuati su pazienti ambulatoriali adulti con disturbo depressivo maggiore.

Duloxetina Lilly ha dimostrato una superiorità statistica rispetto al placebo misurata come miglioramento del punteggio totale alla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) a 17 item (che comprende sia i sintomi somatici sia quelli emotivi della depressione). Anche i tassi di risposta e di remissione furono statisticamente e significativamente più alti con Duloxetina Lilly rispetto al placebo. Solo una piccola parte dei pazienti compresi negli studi clinici principali aveva una grave depressione (HAM-D di base > 25).

In uno studio di prevenzione della ricaduta, i pazienti che rispondevano ad un trattamento acuto a 12 settimane con Duloxetina Lilly in aperto a 60 mg una volta al giorno sono stati randomizzati a ricevere sia Duloxetina Lilly 60 mg una volta al giorno che placebo per un ulteriore periodo di 6 mesi. Duloxetina Lilly 60 mg una volta al giorno ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in confronto al placebo ($p = 0,004$) per quanto concerne l'esito principale, la prevenzione della ricaduta depressiva, misurata come tempo intercorso per la ricaduta. L'incidenza della ricaduta durante il periodo di 6 mesi di follow-up in doppio cieco fu, rispettivamente, del 17 % e del 29 % per duloxetina e placebo.

Durante un trattamento di 52 settimane in doppio cieco controllato con placebo, i pazienti con disturbo depressivo maggiore ricorrente trattati con duloxetina avevano un periodo di tempo senza sintomatologia significativamente più lungo ($p < 0,001$) rispetto ai pazienti randomizzati a placebo. Tutti i pazienti avevano precedentemente risposto alla duloxetina durante un trattamento in aperto (da 28 a 34 settimane) alla dose da 60 a 120 mg al giorno. Durante la fase di trattamento di 52 settimane in doppio cieco controllato con placebo il 14,4% dei pazienti trattati con duloxetina e il 33,1% dei pazienti trattati con placebo presentavano una ricomparsa dei loro sintomi depressivi ($p < 0,001$).

L'effetto di Duloxetina Lilly 60 mg una volta al giorno nei pazienti depressi anziani (≥ 65 anni) è stato specificamente verificato in uno studio che mostrava una differenza statisticamente significativa nella riduzione del punteggio della scala HAM-D 17 nei pazienti trattati con duloxetina rispetto a quelli con placebo. La tollerabilità di Duloxetina Lilly 60 mg una volta al giorno nei pazienti anziani è stata paragonabile a quella osservata negli adulti più giovani. Tuttavia, i dati sui pazienti anziani trattati con la dose massima (120 mg al giorno) sono limitati e pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di questa popolazione di pazienti.

Disturbo d'ansia generalizzato:

Duloxetina Lilly ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa nei confronti del placebo in cinque su cinque studi comprendenti 4 studi in acuto randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo ed uno studio di prevenzione delle ricadute in pazienti adulti con disturbo d'ansia generalizzato.

Duloxetina Lilly ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo misurata come miglioramento del punteggio totale alla Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) e del punteggio relativo al deficit di funzionamento globale alla Sheehan Disability Scale (SDS). Anche le percentuali di risposta e di remissione sono state più alte con Duloxetina Lilly rispetto al placebo. Duloxetina Lilly ha mostrato risultati di efficacia comparabili a venlafaxina in termini di miglioramento del punteggio totale alla HAM-A.

In uno studio di prevenzione delle ricadute, i pazienti che rispondevano ad un trattamento acuto con Duloxetina Lilly in aperto a 6 mesi sono stati randomizzati a ricevere sia Duloxetina Lilly che placebo per un ulteriore periodo di 6 mesi. L'impiego di Duloxetina Lilly da 60 mg fino a 120 mg una volta al giorno ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in confronto al placebo ($p < 0.001$) per quanto concerne la prevenzione delle ricadute, misurata come tempo intercorso per la ricaduta. L'incidenza delle ricadute durante il periodo di 6 mesi di follow-up in doppio cieco è stata del 14 % con Duloxetina Lilly e del 42 % con placebo.

L'efficacia di Duloxetina Lilly 30-120 mg (dosaggio flessibile) una volta al giorno nei pazienti anziani (oltre 65 anni) con disturbo d'ansia generalizzato è stata valutata in uno studio che ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio totale della HAM-A nei pazienti trattati con duloxetina rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'efficacia e la sicurezza di Duloxetina Lilly 30-120 mg una volta al giorno nei pazienti anziani con disturbo d'ansia generalizzato è stato simile a quello osservato negli studi con pazienti adulti più giovani. Comunque, i dati sui pazienti anziani trattati con il massimo dosaggio (120 mg al giorno) sono limitati e, pertanto, si raccomanda cautela quando si usa questo dosaggio nella popolazione anziana.

Dolore neuropatico diabetico periferico:

L'efficacia di Duloxetina Lilly 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 la scala di Likert di 11 punti in un diario compilato giornalmente dai pazienti.

In entrambi gli studi, Duloxetina Lilly 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 risultata 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 di almeno il 50 %) 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 Duloxetina Lilly 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).

Popolazione pediatrica

Duloxetina non è stata studiata in pazienti di età sotto i 7 anni.

Due studi clinici in parallelo, randomizzati, in doppio cieco, sono stati effettuati in 800 pazienti pediatrici di età variabile da 7 a 17 anni con disturbo depressivo maggiore (vedere paragrafo 4.2). Questi due studi includevano una fase acuta controllata con placebo e principio attivo (fluoxetina) seguita da un periodo di sei mesi di estensione del trattamento controllato con principio attivo. Né la duloxetina (30-120 mg) né il braccio di controllo con principio attivo (fluoxetina 20-40 mg) sono risultati statisticamente differenti dal placebo sul cambiamento dal basale all'endpoint nel punteggio totale della Children's Depression Rating Scale-Rivisitata (CDRS-R). La sospensione a causa di eventi avversi è stata più alta nei pazienti che assumevano duloxetina rispetto a quelli trattati con fluoxetina, soprattutto per quanto riguarda la nausea. Durante il periodo di trattamento acuto di 10 settimane, sono stati riportati comportamenti suicidari (con duloxetina 0/333 [0%], con fluoxetina 2/225 [0,9%], con placebo 1/220 [0,5%]). Durante tutto il periodo di 36 settimane dello studio, 6 dei 333 pazienti inizialmente randomizzati a duloxetina e 3 dei 225 pazienti inizialmente randomizzati a fluoxetina avevano manifestato un comportamento suicidario (incidenza aggiustata per l'esposizione 0.039 eventi per pazienti/anno con duloxetina e 0.026 con fluoxetina). Inoltre, un paziente che era passato da placebo a duloxetina aveva manifestato un comportamento suicidario durante il trattamento con duloxetina.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato effettuato su 272 pazienti di età compresa tra 7 e 17 anni con disturbo d'ansia generalizzato. Lo studio comprendeva una fase acuta placebo controllata della durata di 10 settimane, seguita da un periodo di estensione del trattamento di 18 settimane. In questo studio è stato usato un dosaggio flessibile, per consentire un lento aumento del dosaggio da 30 mg una volta al giorno ai dosaggi più alti (fino a un massimo di 120 mg una volta al giorno).

Il trattamento con duloxetina ha mostrato un miglioramento statisticamente e significativamente maggiore dei sintomi associati al disturbo d'ansia generalizzato, come è risultato dal punteggio di gravità PARS per il disturbo d'ansia generalizzato [con una differenza media tra duloxetina e placebo di 2.7 punti (95% CI 1.3-4.0)], dopo 10 settimane di trattamento. Il mantenimento dell'effetto non è stato valutato. Durante la fase acuta di trattamento di 10 settimane non c'è stata una differenza statisticamente significativa nella sospensione del trattamento a causa degli eventi avversi tra i gruppi con duloxetina e con placebo. Due pazienti che erano passati da placebo a duloxetina dopo la fase acuta hanno mostrato comportamenti suicidari con l'assunzione di duloxetina durante la fase di estensione. In questa fascia di età non è stata stabilita una conclusione sul rapporto beneficio/rischio complessivo (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.8).

E' stato condotto un unico studio nei pazienti pediatrici con sindrome fibromialgica primaria giovanile (JPFS) nel quale il gruppo trattato con duloxetina non si separava dal gruppo placebo per la misura di efficacia primaria. Pertanto non c'è evidenza di efficacia in questa popolazione di pazienti pediatrici. Lo studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, di duloxetina è stato condotto in 184 adolescenti con JPFS di età compresa tra i 13 e i 18 anni (età media 15,53 anni). Lo studio includeva un periodo in doppio cieco di 13 settimane in cui i pazienti erano randomizzati a duloxetina 30 mg/60 mg o placebo, assunti giornalmente. La duloxetina non ha mostrato efficacia nel ridurre il dolore come misurato dal punteggio medio del dolore nella misura di outcome primario, Brief Pain Inventory (BPI): il cambiamento medio dei minimi quadrati (LS), nel punteggio medio BPI del dolore, calcolato dal basale a 13 settimane era - 0,97 nel gruppo placebo rispetto a -1,62 del gruppo duloxetina 30/60 mg ($p=0,052$). I risultati di sicurezza provenienti da questo studio erano consistenti con il profilo di sicurezza già noto della duloxetina.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Duloxetina Lilly in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del disturbo depressivo maggiore, del dolore neuropatico diabetico e del disturbo d'ansia generalizzato. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Duloxetina viene somministrata come singolo enantiomero ed 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 interindividuale (generalmente del 50-60 %), in parte dovuta al sesso, età, fumo e dallo status di metabolizzatore CYP2D6.

Assorbimento

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.

Distribuzione

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.

Biotrasformazione

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 glucoronide 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 sono metabolizzatori deboli del CYP2D6 non è stata studiata in maniera specifica. Dati limitati suggeriscono che in questi pazienti i livelli plasmatici di duloxetina sono più elevati.

Eliminazione

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 patologie renali allo stadio terminale (ESRD) in terapia dialitica hanno valori della C_{max} e dell'AUC di duloxetina 2 volte più elevati rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con alterazione della funzionalità 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 alterazione della funzionalità epatica di grado lieve o grave.

Donne durante l'allattamento

La distribuzione di duloxetina è stata studiata in 6 donne post-partum da almeno 12 settimane ed in allattamento. La duloxetina è stata ritrovata nel latte materno con concentrazioni allo steady-state di circa 1/4 di quelle presenti nel plasma. La quantità di duloxetina nel latte materno è stata circa 7 µg/die per un dosaggio giornaliero di 40 mg due volte al giorno. L'allattamento non ha mostrato influenza sulla farmacocinetica della duloxetina.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di duloxetina in pazienti pediatrici di età variabile da 7 a 17 anni con disturbo depressivo maggiore a seguito della somministrazione orale di un regime di dosaggio una volta al giorno variabile da 20 a 120 mg è stata caratterizzata mediante un'analisi modellistica della popolazione basata sui dati provenienti da 3 studi. Nei pazienti pediatrici le concentrazioni plasmatiche di duloxetina allo steady-state come predette dal modello sono risultate per lo più essere all'interno dell'intervallo di concentrazione osservato nei pazienti adulti.

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 microsomiale 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).

Studi in ratti giovani con dosaggio di 45 mg/kg/die rivelano transitori effetti neurocomportamentali, così come una diminuzione significativa del peso corporeo e del consumo di cibo; induzione di enzimi epatici; e vacuolizzazione epatocellulare. Il profilo di tossicità generale di duloxetina nei ratti giovani è stato simile a quello riscontrato nei ratti adulti. La soglia per nessun evento avverso è stata determinata essere 20 mg/kg/die.

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

Duloxetine Lilly 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

Duloxetine Lilly 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) sigillato con un foglio di alluminio.

Duloxetine Lilly 30 mg

Duloxetine Lilly 30 mg è disponibile in confezioni da 7, 28 e 98 capsule rigide gastroresistenti.

Duloxetina Lilly 60 mg

Duloxetina Lilly 60 mg è disponibile in confezioni da 28, 56, 84 e 98 capsule rigide gastroresistenti e in confezioni multiple da 100 (5 confezioni da 20) e da 500 (25 confezioni da 20) capsule rigide gastroresistenti.

É 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

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

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

EU/1/14/972/001

EU/1/14/972/002

EU/1/14/972/003

EU/1/14/972/004

EU/1/14/972/005

EU/1/14/972/006

EU/1/14/972/007

EU/1/14/972/008

EU/1/14/972/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Dicembre 2014

Data di ultimo rinnovo: 31 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

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

Duloxetina Lilly 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 VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata 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 per tenerlo al riparo dall'umidità. 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**

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

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

EU/1/14/972/001 (7 capsule rigide gastroresistenti)

EU/1/14/972/002 (28 capsule rigide gastroresistenti)

EU/1/14/972/003 (98 capsule rigide gastroresistenti)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Duloxetina Lilly 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Duloxetina Lilly 30 mg capsule rigide gastroresistenti
duloxetina

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

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

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

Duloxetina Lilly 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
56 capsule rigide gastroresistenti
84 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 VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata 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 per tenerlo al riparo dall'umidità. 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**

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

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

EU/1/14/972/004 (28 capsule rigide gastroresistenti)
EU/1/14/972/005 (56 capsule rigide gastroresistenti)
EU/1/14/972/006 (84 capsule rigide gastroresistenti)
EU/1/14/972/007 (98 capsule rigide gastroresistenti)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Duloxetina Lilly 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

**CONFEZIONE MULTIPLA – ASTUCCIO INTERNO PER CAPSULE RIGIDE
GASTRORESISTENTI DA 60 MG (senza la blue box)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duloxetina Lilly 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

20 capsule rigide gastroresistenti. Componenti di una confezione multipla, non possono essere venduti separatamente.

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 VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata 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 per tenerlo al riparo dall'umidità. 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
--

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

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

EU/1/14/972/008 (100 capsule rigide gastroresistenti) (25 confezioni da 20)

EU/1/14/972/009 (500 capsule rigide gastroresistenti) (5 confezioni da 20)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Duloxetina Lilly 60 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

**CONFEZIONE MULTIPLA – ASTUCCIO ESTERNO PER CAPSULE RIGIDE
GASTRORESISTENTI DA 60 MG (con la blue box)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duloxetina Lilly 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

Confezione multipla: 100 capsule rigide gastroresistenti (5 confezioni da 20)
Confezione multipla: 500 capsule rigide gastroresistenti (25 confezioni da 20)

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 VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata 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 per tenerlo al riparo dall'umidità. 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**

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

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

EU/1/14/972/008 (100 capsule rigide gastroresistenti) (5 confezioni da 20)

EU/1/14/972/009 (500 capsule rigide gastroresistenti) (25 confezioni da 20)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Duloxetina Lilly 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Duloxetina Lilly 60 mg capsule rigide gastroresistenti
duloxetina

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

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

DULOXETINA LILLY 30 mg capsule rigide gastroresistenti DULOXETINA LILLY 60 mg capsule rigide gastroresistenti duloxetina (come cloridrato)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- 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 soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Duloxetina Lilly e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Duloxetina Lilly
3. Come prendere Duloxetina Lilly
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Duloxetina Lilly
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Duloxetina Lilly e a cosa serve

Duloxetina Lilly contiene il principio attivo duloxetina. Duloxetina Lilly aumenta i livelli di serotonina e di noradrenalina nel sistema nervoso.

Duloxetina Lilly viene usato negli adulti per trattare:

- la depressione
- il disturbo d'ansia generalizzato (sensazione cronica d'ansia o nervosismo)
- il 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)

Duloxetina Lilly comincia ad essere efficace nella maggior parte delle persone con depressione o ansia entro due settimane dall'inizio del trattamento, ma possono essere necessarie 2-4 settimane prima di sentirsi meglio. Si rivolga al medico se non comincia a stare meglio dopo questo tempo. Il medico può continuare a darle Duloxetina Lilly quando si sente meglio per prevenire che la depressione o l'ansia ritornino.

In persone con dolore neuropatico diabetico possono essere necessarie alcune settimane prima di sentirsi meglio. Riferisca al medico se dopo 2 mesi non si sente meglio.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Duloxetina Lilly

NON prenda Duloxetina Lilly se lei

- è allergico alla duloxetina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- ha una malattia al fegato
- ha una grave malattia ai reni
- sta prendendo o ha preso negli ultimi 14 giorni, un altro medicinale conosciuto come Inibitore della Monoamino Ossidasi (IMAO) (vedere 'Altri medicinali e Duloxetina Lilly')

- sta assumendo fluvoxamina che viene abitualmente usata per curare la depressione, ciprofloxacina o enoxacina che sono usate per trattare alcune infezioni
- sta prendendo altri medicinali che contengono duloxetina (vedere ‘Altri medicinali e Duloxetina Lilly’)

Riferisca al medico se ha la pressione del sangue alta o una malattia al cuore. Il medico le dirà se può prendere Duloxetina Lilly.

Avvertenze e precauzioni

Le ragioni per cui Duloxetina Lilly può non essere adatto a lei sono le seguenti. Parli con il medico prima di prendere Duloxetina Lilly se :

- sta assumendo altri medicinali per curare la depressione (vedere ‘Altri medicinali e Duloxetina Lilly’)
- 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 maniacale
- 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), specialmente se lei è in gravidanza (vedere “Gravidanza e allattamento”)
- esiste per lei il rischio di avere livelli di sodio bassi (ad esempio se sta prendendo diuretici, soprattutto se lei è una persona anziana)
- è in trattamento con un altro medicinale che può provocare un danno al fegato
- sta assumendo altri medicinali che contengono duloxetina (vedere ‘Altri medicinali e Duloxetina Lilly’)

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

Si rivolga al medico anche:

Se manifesta segni e sintomi di irrequietezza, allucinazioni, perdita di coordinazione, battito cardiaco accelerato, temperatura corporea aumentata, rapidi cambiamenti della pressione sanguigna, riflessi iperattivi, diarrea, coma, nausea, vomito, potrebbe soffrire di sindrome serotoninergica.

Nella sua forma più grave, la sindrome serotoninergica può assomigliare alla sindrome neurolettica maligna (SNM). I segni e i sintomi della SNM possono includere una combinazione di febbre, battito cardiaco accelerato, sudorazione, grave rigidità muscolare, confusione, aumento degli enzimi muscolari (determinato da un esame del sangue).

Medicinali quali Duloxetina Lilly (i cosiddetti inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI)) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4). In alcuni casi, si è osservata la persistenza di questi sintomi dopo l’interruzione del trattamento.

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 d'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.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età

Normalmente Duloxetina Lilly non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età. Inoltre, lei deve sapere che i pazienti sotto i 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 Duloxetina Lilly ai pazienti sotto i 18 anni se egli/ella ritiene che questa sia per loro la soluzione migliore. Se il medico ha prescritto Duloxetina Lilly a un paziente sotto i 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 sotto i 18 anni stanno assumendo Duloxetina Lilly. Inoltre, in questo gruppo di età non sono ancora stati dimostrati effetti di sicurezza nel lungo termine di Duloxetina Lilly relativi alla crescita, alla maturità ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Altri medicinali e Duloxetina Lilly

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

Il principale componente di Duloxetina Lilly, la duloxetina, si ritrova in altri medicinali per altre condizioni:

- il dolore neuropatico diabetico, 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 sta già assumendo medicinali che contengono duloxetina.

Il medico deve decidere se può prendere Duloxetina Lilly 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 consultata con il medico.

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

Inibitori della Monoamino Ossidasi (IMAO): Lei non deve prendere Duloxetina Lilly se sta assumendo, o ha di recente assunto (durante gli ultimi 14 giorni) un altro medicinale antidepressivo chiamato inibitore della monoamino ossidasi (IMAO). Esempi di medicinali IMAO includono moclobemide (un antidepressivo) e linezolid (un antibiotico). L'assunzione di un IMAO insieme con molti medicinali che richiedono prescrizione, Duloxetina Lilly 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 Duloxetina Lilly. Inoltre, lei deve aspettare almeno 5 giorni dopo che ha interrotto l'assunzione di Duloxetina Lilly prima di prendere un IMAO.

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

Medicinali che aumentano il livello di serotonina: Triptani, tramadolo, triptofano, Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) (come paroxetina e fluoxetina), Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina/Noradrenalina (SNRI) (come venlafaxina), antidepressivi triciclici (come clomipramina, amitriptilina), petidina, Erba di S. Giovanni (iperico) e IMAO (come moclobemide e linezolid). Questi medicinali aumentano il rischio di effetti indesiderati; se lei accusa

qualsiasi sintomo insolito mentre sta assumendo uno di questi medicinali insieme con Duloxetina Lilly, deve consultare il medico.

Anticoagulanti orali ed agenti antiplastrinici: Medicinali che rendono fluido il sangue od evitano in esso la formazione di coaguli. Questi medicinali potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento.

Duloxetina Lilly con cibo, bevande e alcol

Duloxetina Lilly può essere assunto indipendentemente dai pasti. Deve fare attenzione se beve alcol quando è in trattamento con Duloxetina Lilly.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- Informi il medico se è in stato di gravidanza, o se sta progettando di divenirlo, mentre sta assumendo Duloxetina Lilly. Deve usare Duloxetina Lilly solo dopo aver discusso con il medico i potenziali benefici e ogni potenziale rischio per il nascituro.
- Si assicuri che l'ostetrica e/o il medico sappia che è in trattamento con Duloxetina Lilly. Quando assunti in gravidanza, farmaci simili (gli SSRI) possono aumentare il rischio di comparsa di una grave condizione nei neonati, chiamata ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN), che comporta che il neonato presenti un respiro accelerato ed un colorito bluastrò. Questi sintomi generalmente si manifestano durante le prime 24 ore successive alla nascita. Se questo accade al neonato, contatti immediatamente l'ostetrica o il medico.
- Se assume Duloxetina Lilly in prossimità della fine del periodo di gravidanza, il neonato potrebbe manifestare alcuni sintomi appena è nato. Generalmente questi compaiono alla nascita o entro pochi giorni dalla nascita. Questi sintomi possono includere muscoli flaccidi, tremore, nervosismo, difficoltà nell'allattamento, un disturbo della respirazione e attacchi convulsivi. Se il neonato presenta uno qualsiasi di questi sintomi dopo la nascita, o lei è preoccupata per la salute del bambino, contatti il medico o l'ostetrica che saranno in grado di consigliarla.
- Se lei assume Duloxetina Lilly in prossimità della fine della sua gravidanza vi è un aumentato rischio di eccessivo sanguinamento vaginale subito dopo il parto, in particolar modo se lei ha una storia di disturbi emorragici. Il suo medico o l'ostetrica dovrebbero essere informati che lei sta assumendo duloxetina in modo che la possano consigliare.
- I dati disponibili sull'uso di Duloxetina Lilly durante i primi 3 mesi di gravidanza non mostrano un aumentato rischio di difetti alla nascita complessivi in generale nel bambino. Se Duloxetina Lilly è assunta durante la seconda metà della gravidanza ci può essere un aumentato rischio che il neonato possa nascere in anticipo (6 neonati in più nati prematuramente ogni 100 donne che assumono Duloxetina Lilly nella seconda parte della gravidanza), per lo più tra le settimane 35 e 36 di gravidanza.
- Informi il medico se lei sta allattando. L'uso di Duloxetina Lilly durante l'allattamento non è raccomandato. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Duloxetina Lilly può avere un'influenza da lieve a moderata sulla sua abilità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Potrebbe causarle sonnolenza od una sensazione di capogiro. Non guidi o non usi strumenti o macchinari finché non sia consapevole di come Duloxetina Lilly agisce su di lei.

Duloxetina Lilly contiene saccarosio

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

Duloxetina Lilly contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come prendere Duloxetina Lilly

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Duloxetina Lilly viene assunto per via orale. Deglutisca la capsula senza masticare, con l'aiuto di un bicchiere d'acqua.

Per la depressione e il dolore neuropatico diabetico:

La dose abitualmente raccomandata di Duloxetina Lilly è 60 mg una volta al giorno, ma il medico le prescriverà la dose che ritiene giusta per lei.

Per il disturbo d'ansia generalizzato:

La dose di partenza di Duloxetina Lilly abitualmente raccomandata è 30 mg una volta al giorno dopo di che la maggior parte dei pazienti riceverà 60 mg una volta al giorno, ma il medico prescriverà la dose che ritiene giusta per lei. La dose può essere aggiustata fino a 120 mg al giorno, in base alla sua risposta a Duloxetina Lilly.

Per aiutarla a ricordare di prendere Duloxetina Lilly, può risaltarle più facile prenderlo ogni giorno alla stessa ora.

Parli con il medico per quanto tempo deve continuare a prendere Duloxetina Lilly. Non interrompa l'assunzione di Duloxetina Lilly, o modifichi la dose, senza averne parlato con il medico. Un trattamento appropriato del disturbo è importante per aiutarla a stare meglio. Se non trattato, il disturbo non può migliorare e può divenire più grave e difficile da trattare.

Se prende più Duloxetina Lilly di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista se lei ha preso un quantitativo di Duloxetina Lilly maggiore rispetto a quello che il medico le ha prescritto. Sintomi di sovradosaggio includono sonnolenza, coma, sindrome serotoninergica (una rara reazione che può provocare sensazioni di grande felicità, sonnolenza, goffaggine, irrequietezza, sensazione di ubriachezza, febbre, sudorazione o rigidità muscolare), crisi convulsive, vomito ed accelerazione del battito cardiaco.

Se dimentica di prendere Duloxetina Lilly

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 Duloxetina Lilly che le è stato prescritto per un giorno.

Se interrompe il trattamento con Duloxetina Lilly

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 Duloxetina Lilly, 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 Duloxetina Lilly hanno avuto sintomi come:

- capogiro, sensazioni di formicolio come da punture di spilli ed aghi o sensazioni tipo scossa elettrica (in particolare alla testa), disturbi del sonno (sogni intensi, incubi, incapacità di dormire), affaticamento, sonnolenza, sensazione di irrequietezza o agitazione, sensazione di ansia, nausea o malessere (vomito), tremore, mal di testa, dolore muscolare, 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 questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale 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 (possono interessare più di 1 paziente su 10)

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

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- mancanza di appetito
- difficoltà nel prendere sonno, sensazione di agitazione, riduzione del desiderio sessuale, ansia, difficoltà o impossibilità a raggiungere l'orgasmo, sogni inconsueti
- capogiro, sensazione di pigrizia, tremore, insensibilità, inclusa una sensazione di intorpidimento, pizzicore o di formicolio della cute
- capacità visiva offuscata
- tinnito (percezione di un suono nell'orecchio in assenza di uno stimolo sonoro esterno)
- sentire il cuore che sta battendo nel petto
- aumento della pressione sanguigna, vampata
- aumento dello sbadiglio
- costipazione, diarrea, mal di stomaco, conati (vomito), bruciore di stomaco, cattiva digestione, accumulo di gas nell'intestino
- aumentata sudorazione, eruzione cutanea (pruriginosa)
- dolore muscolare, spasmo muscolare
- minzione dolorosa, minzione frequente
- difficoltà ad avere una erezione, alterazioni nella eiaculazione
- cadute (soprattutto nelle persone anziane), affaticamento
- perdita di peso

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età con depressione trattati con questo medicinale hanno avuto una certa perdita di peso quando hanno iniziato per la prima volta a prendere questo medicinale. Dopo 6 mesi di trattamento il peso è aumentato fino ad essere pari a quello degli altri bambini e adolescenti di uguale età e sesso.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- infiammazione della gola che causa una voce rauca
- pensieri suicidari, difficoltà ad addormentarsi, digrignamento o sfregamento con forza dei denti, sensazione di disorientamento, mancanza di motivazione
- improvvisi e involontari spasmi o contrazioni dei muscoli, sensazione di irrequietezza o incapacità a stare seduto o rimanere fermo, sensazione di nervosismo, difficoltà di concentrazione, alterazioni del senso del gusto, difficoltà nel controllo dei movimenti come ad esempio mancanza della coordinazione o movimenti involontari dei muscoli, sindrome delle gambe senza riposo, scarsa qualità del sonno
- dilatazione delle pupille (il centro scuro dell'occhio), disturbi della vista
- sensazione di capogiro o di "giramento di testa" (vertigine), dolore all'orecchio
- accelerazione o irregolarità del battito cardiaco
- svenimento, capogiro, sensazione di testa vuota o di imminente svenimento rimanendo in piedi, sensazione di freddo alle dita delle mani e/o dei piedi
- sensazione di costrizione alla gola, emorragie nasali

- emissione di sangue con il vomito o presenza di feci di colore nero come il catrame, gastroenterite, eruttazione, difficoltà a deglutire
- infiammazione del fegato che può provocare dolore addominale e colorazione gialla della cute o delle zone bianche degli occhi
- sudorazioni notturne, orticaria, sudorazioni fredde, sensibilità alla luce solare, aumentata tendenza a sviluppare lividi
- rigidità muscolare, contrazione muscolare
- difficoltà od incapacità ad urinare, difficoltà ad iniziare la minzione, necessità di urinare durante la notte, necessità di urinare più del normale, riduzione del flusso urinario
- sanguinamento vaginale anormale, cicli mestruali anormali, inclusi cicli mestruali abbondanti, dolorosi, irregolari o prolungati, insolitamente scarsi o assenti, dolore ai testicoli o allo scroto
- dolore toracico, sensazione di freddo, sete, tremore, sensazione di caldo, andatura anormale
- aumento di peso
- Duloxetina Lilly può causare effetti dei quali potrebbe non essere consapevole, come aumenti degli enzimi epatici, o dei livelli nel sangue di potassio, della creatina fosfochinasi, degli zuccheri o del colesterolo

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- grave reazione allergica che causa difficoltà alla respirazione o capogiro con rigonfiamento della lingua e delle labbra, reazioni allergiche
- diminuita attività della ghiandola tiroide che può determinare stanchezza o aumento di peso
- disidratazione, bassi livelli di sodio nel sangue (soprattutto nelle persone anziane; i sintomi possono includere una sensazione di capogiro, sentirsi debole, confuso, sonnolento o molto stanco, oppure avere la nausea o stare per vomitare, sintomi più gravi sono la perdita di conoscenza, le crisi convulsive o le cadute), sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
- comportamento suicidario, mania (iperattività, pensieri che si rincorrono e diminuito bisogno di dormire), allucinazioni, comportamento aggressivo ed ira
- "Sindrome serotoninergica" (una rara reazione che può provocare sensazioni di grande felicità, sonnolenza, goffaggine, irrequietezza, sensazione di ubriachezza, febbre, sudorazione o rigidità muscolare), crisi convulsive
- aumentata pressione all'interno dell'occhio (glaucoma)
- tosse, respiro sibilante e respiro affannoso eventualmente accompagnati da febbre
- infiammazione della bocca, presenza di sangue di colore rosso vivo nelle feci, alito cattivo, infiammazione dell'intestino crasso (colon) (che provoca diarrea)
- insufficienza epatica (del fegato), colorazione gialla della cute o delle zone bianche degli occhi (ittero)
- sindrome di Stevens-Johnson (grave malattia con comparsa di vesciche sulla cute, sulla bocca, agli occhi ed ai genitali), grave reazione allergica che causa rigonfiamento del volto o della gola (angioedema)
- contrazione della muscolatura della bocca
- odore alterato delle urine
- sintomi della menopausa, anormale produzione di latte materno negli uomini e nelle donne
- eccessivo sanguinamento vaginale subito dopo il parto (emorragia post-parto)

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 paziente su 10.000)

- Infiammazione dei vasi sanguigni della cute (vasculite cutanea)

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- segni e sintomi di una condizione chiamata "cardiomiopatia da stress" che può includere dolore toracico, respiro affannoso, capogiro, mancamento, battito cardiaco irregolare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il

sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Duloxetina Lilly

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Duloxetina Lilly

Il **principio attivo** è duloxetina.

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

Gli **altri** componenti 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 Duloxetina Lilly e contenuto della confezione

Duloxetina Lilly è una capsula rigida gastroresistente. Ogni capsula di Duloxetina Lilly contiene granuli di duloxetina cloridrato con un rivestimento per proteggerli dall'acidità dello stomaco.

Duloxetina Lilly è disponibile in 2 concentrazioni: 30 mg e 60 mg.

Le capsule da 30 mg sono di colore blu e bianco con stampato '30 mg' e il codice '9543'.

Le capsule da 60 mg sono di colore blu e verde con stampato '60 mg' e il codice '9542'.

Duloxetina Lilly 30 mg è disponibile in confezioni da 7, 28 e 98 capsule rigide gastroresistenti.

Duloxetina Lilly 60 mg è disponibile in confezioni da 28, 56, 84 e 98 capsule rigide gastroresistenti e in confezioni multiple da 100 (5 confezioni da 20) e da 500 (25 confezioni da 20) capsule rigide gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi.

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

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

България

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

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

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

España

Dista S.A.
Tel:+ 34-91-663 50 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1661 4377

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per duloxetina, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sulla **sindrome neurolettica maligna (*Neuroleptic malignant syndrome*, NMS)** e sulla **cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia di Takotsubo)**, segnalazioni spontanee, tra cui in alcuni casi una stretta relazione temporale, un de-challenge e/o re-challenge positivo, e tenuto conto del meccanismo d'azione plausibile, il PRAC considera che una relazione causale tra duloxetina e NMS e cardiomiopatia da stress (cardiomiopatia di Takotsubo), è quantomeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti duloxetina devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su duloxetina il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente duloxetina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.