

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

YENTREVE 20 mg capsule rigide gastroresistenti  
YENTREVE 40 mg capsule rigide gastroresistenti.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### YENTREVE 20 mg

Ogni capsula contiene 20 mg di duloxetina (come cloridrato).

#### *Eccipienti con effetti noti*

Ogni capsula può contenere fino a 37 mg di saccarosio.

### YENTREVE 40 mg

Ogni capsula contiene 40 mg di duloxetina (come cloridrato).

#### *Eccipienti con effetti noti*

Ogni capsula può contenere fino a 74 mg di saccarosio.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida gastroresistente.

### YENTREVE 20 mg

Corpo di colore blu opaco, con stampato '20 mg' e una testa di colore blu opaco, con stampato '9544'

### YENTREVE 40 mg

Corpo di colore arancio opaco, con stampato '40 mg' e una testa di colore blu opaco, con stampato '9545'.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

YENTREVE è indicato nelle donne per il trattamento dell'Incontinenza Urinaria da Sforzo (SUI) di entità da moderata a grave.

YENTREVE è indicato negli adulti.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il dosaggio raccomandato di YENTREVE è 40 mg due volte al giorno da assumere indipendentemente dai pasti. Dopo 2-4 settimane di trattamento, le pazienti devono essere rivalutate al fine di stabilire il beneficio e la tollerabilità della terapia. Alcune pazienti possono trarre beneficio da un trattamento iniziale con un dosaggio di 20 mg due volte al giorno per due settimane prima di aumentare al dosaggio raccomandato di 40 mg due volte al giorno. Questa modulazione del dosaggio può diminuire, ma non eliminare, il rischio di comparsa di nausea e capogiro.

Tuttavia, i dati disponibili che supportano l'efficacia di YENTREVE 20 mg due volte al giorno sono limitati.

In studi controllati con placebo l'efficacia di YENTREVE non è stata valutata per periodi di tempo superiori a 3 mesi. Il beneficio del trattamento deve essere valutato nuovamente ad intervalli di tempo regolari.

L'associazione di YENTREVE con un programma di esercizio della muscolatura del pavimento pelvico (PFMT) può risultare più efficace di ciascun trattamento da solo. Si raccomanda di prendere in considerazione il contemporaneo esercizio della muscolatura del pavimento pelvico.

#### *Alterazione della funzionalità epatica*

YENTREVE non deve essere usato nelle donne con epatopatia con alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Alterazione della funzionalità renale*

Nelle 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. YENTREVE non deve essere usato nelle pazienti con alterazione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min; vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

Non è stata studiata la sicurezza ed efficacia di duloxetina nell'incontinenza urinaria da sforzo. Non ci sono dati disponibili.

#### *Particolari popolazioni*

##### *Pazienti anziane*

Si deve osservare cautela nel trattamento delle pazienti anziane.

##### *Sospensione del trattamento*

La sospensione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con YENTREVE 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.

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

YENTREVE non deve essere utilizzato in combinazione con gli Inibitori della Monoamino Ossidasi (IMAO) non selettivi ed irreversibili (vedere paragrafo 4.5).

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

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

L'inizio del trattamento con YENTREVE è controindicato nelle pazienti con ipertensione non controllata, che potrebbe esporre le 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*

YENTREVE deve essere usato con cautela nelle pazienti con una storia di mania o una diagnosi di disturbo bipolare e/o convulsioni.

##### *Sindrome serotoninergica*

Come con altri medicinali ad azione serotoninergica, la sindrome serotoninergica, 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).

Se clinicamente giustificato un trattamento concomitante con duloxetina ed altri medicinali serotoninergici che possono influenzare i sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergici e/o dopaminergici, 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 YENTREVE in associazione con preparazioni a base di piante medicinali contenenti Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

##### *Midriasi*

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

##### *Pressione arteriosa e frequenza cardiaca*

In alcune pazienti duloxetina è stata associata con un aumento della pressione arteriosa e ad ipertensione clinicamente significativa. Questo effetto di duloxetina può essere dovuto al meccanismo sul sistema noradrenergico. Con duloxetina sono stati riportati casi di crisi ipertensive, soprattutto nelle pazienti con ipertensione pre-esistente. Pertanto, nelle 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 nelle 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 nelle pazienti con ipertensione arteriosa non controllata (vedere paragrafo 4.3).

##### *Alterazione della funzionalità renale*

Nelle pazienti con grave alterazione della funzionalità renale in emodialisi (clearance della creatinina < 30 ml/min) le concentrazioni plasmatiche di duloxetina risultano aumentate. Per informazioni sulle

pazienti con grave alterazione della funzionalità renale, vedere paragrafo 4.3. Vedere al paragrafo 4.2 per informazioni sulle pazienti con lieve o moderata alterazione della funzionalità renale.

#### *Emorragie*

Con l'assunzione di SSRI e di 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 nelle pazienti che stanno assumendo anticoagulanti e/o medicinali noti per avere effetti sulla funzione piastrinica [ad es. Farmaci anti-infiammatori Non Steroidei (FANS) o l'Acido Acetilsalicilico (ASA)], e nelle pazienti con predisposizione accertata al sanguinamento.

#### *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 uno studio clinico, eventi avversi osservati alla sospensione brusca del trattamento si sono verificati in circa il 44 % delle pazienti trattate con YENTREVE e nel 24 % delle pazienti trattate 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 alcune 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 della paziente (vedere paragrafo 4.2).

#### *Iposodiemia*

Durante la somministrazione di YENTREVE è stata riportata iposodiemia, inclusi casi con sodiemia inferiore a 110 mml/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 nelle pazienti ad aumentato rischio di iposodiemia, così come nelle pazienti anziane, cirrotiche o disidratate, o nelle pazienti in trattamento con farmaci diuretici.

#### *Depressione, ideazione e comportamento suicidario*

Sebbene YENTREVE non sia indicato per il trattamento della depressione, il suo principio attivo (duloxetina) esiste anche come medicinale antidepressivo. 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. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione. I pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio o 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 dall'interruzione del trattamento sono stati riportati casi di pensieri suicidari e comportamenti suicidari (vedere paragrafo 4.8). I medici devono incoraggiare le pazienti a riferire in qualsiasi momento ogni pensiero negativo, senso di angoscia o sintomi depressivi. Se durante la terapia con YENTREVE, la paziente presenta agitazione o sintomi depressivi, deve essere chiesto il parere di uno specialista, poiché la depressione è una patologia grave.

Nel caso fosse necessario iniziare una terapia farmacologica antidepressiva, si raccomanda una sospensione graduale del trattamento con YENTREVE (vedere paragrafo 4.2).

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

YENTREVE 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. 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.

#### *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 nelle pazienti in trattamento con altri medicinali che si associano ad un danno epatico.

#### *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 seduta o immobile. Questo è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nelle pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

#### *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 YENTREVE contengono saccarosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio o di insufficienza di sucrali-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 YENTREVE prima di iniziare un trattamento con IMAO (vedere paragrafo 4.3).

L'uso di YENTREVE 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 YENTREVE (vedere paragrafo 4.4).

**Inibitori del CYP1A2:** Poiché il CYP1A2 è coinvolto nel metabolismo di duloxetina, è probabile che l'uso di YENTREVE 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<sub>0-t</sub>. Pertanto YENTREVE non deve essere somministrato in associazione con potenti inibitori del CYP1A2 come la fluvoxamina (vedere paragrafo 4.3).

**Medicinali per il SNC:** Si consiglia cautela quando YENTREVE viene assunto in associazione con altri medicinali ed altre sostanze che agiscono a livello del sistema nervoso centrale, inclusi l'alcool ed i medicinali sedativi (ad esempio benzodiazepine, morfinomimetici, antipsicotici, fenobarbitale, antistaminici sedativi).

**Medicinali serotoninergici:** In rari casi, nelle pazienti che assumono SSRI/SNRI in associazione con medicinali serotoninergici è stata riportata sindrome serotoninergica. Si consiglia cautela se YENTREVE 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 YENTREVE è somministrato contemporaneamente con medicinali che sono prevalentemente metabolizzati dal CYP2D6 (risperidone, antidepressivi triciclici [TCA] come nortriptilina, amitriptilina ed imipramina) in particolare se questi hanno un basso indice terapeutico (così come flecainide, propafenone e metoprololo).

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

**Anticoagulanti ed agenti antiipiastrinici:** Deve essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata in associazione con anticoagulanti orali o con agenti antiipiastrinici a causa di un potenziale aumento del rischio di sanguinamento attribuibile ad una interazione farmacodinamica. Inoltre, quando duloxetina è stata somministrata a pazienti in trattamento con warfarin sono stati riferiti aumenti dei valori INR. Tuttavia, la somministrazione di duloxetina in associazione a warfarin in condizioni di 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<sub>2</sub>:** La somministrazione contemporanea di YENTREVE con antiacidi contenenti alluminio e magnesio o con famotidina non ha avuto un effetto significativo sulla percentuale o dimensione dell'assorbimento di duloxetina dopo somministrazione di una dose orale di 40 mg.

*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**

##### *Fertilità*

Negli studi sugli 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.

##### *Gravidanza*

Studi condotti 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 SSRI, 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.

YENTREVE 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, YENTREVE è controindicato durante l'allattamento al seno.



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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'assunzione di YENTREVE 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

Nelle pazienti trattate con YENTREVE durante studi clinici sulla SUI e in altre alterazioni del tratto urinario inferiore, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state nausea, secchezza della bocca, affaticamento e stipsi. L'analisi dei dati di 4 studi clinici della durata di 12 settimane, controllati con placebo e condotti in pazienti con SUI, di cui 958 trattate con duloxetina e 955 trattate con placebo, indicò che l'inizio delle reazioni avverse riportate si manifestava tipicamente durante la prima settimana di terapia. Comunque, la maggior parte delle reazioni avverse più frequenti si sono presentate da lievi a moderate e si sono risolte entro 30 giorni dalla comparsa (ad es., la nausea).

##### b. Tabella riassuntiva 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 ( $< 1/10.000$ ).

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

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>				
		Laringite		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				
		Disturbo di ipersensibilità	Reazione anafilattica	
<i>Patologie endocrine</i>				
		Ipotiroidismo		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>				
	Diminuzione dell'appetito	Disidratazione	Iperglicemia (riportata specialmente nei pazienti diabetici) Iposodiemia SIADH <sup>6</sup>	
<i>Disturbi psichiatrici</i>				
	Insonnia Agitazione Diminuzione della libido Ansia Disturbi del sonno	Bruxismo Disorientamento Apatia Orgasmo anormale Sogni anormali	Comportamento suicidario <sup>5,6</sup> Ideazione suicidaria <sup>5,7</sup> Mania <sup>6</sup> Allucinazioni Comportamento aggressivo e ira <sup>4,6</sup>	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>				
	Cefalea Capogiro Letargia	Nervosismo Disturbo dell'attenzione	Sindrome serotoninergica <sup>6</sup> Convulsioni <sup>1,6</sup>	

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
	Sonnolenza Tremore Parestesia	Disgeusia Scarsa qualità del sonno	Mioclono Acatisia <sup>6</sup> Irrequietezza psicomotoria <sup>6</sup> Sintomi extra-piramidali <sup>6</sup> Discinesia Sindrome delle gambe senza riposo	
<i>Patologie dell'occhio</i>				
	Visione offuscata	Midriasi Deterioramento visivo Secchezza oculare	Glaucoma	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				
	Vertigini	Tinnito <sup>1</sup> Otalgia		
<i>Patologie cardiache</i>				
		Palpitazioni Tachicardia	Aritmia sopraventricolare, principalmente fibrillazione atriale <sup>6</sup>	
<i>Patologie vascolari</i>				
	Iperensione <sup>3,7</sup> Vampata	Sincope <sup>2</sup> Aumento della pressione sanguigna <sup>3</sup>	Crisi ipertensiva <sup>3</sup> Ipotensione ortostatica <sup>2</sup> Estremità fredde	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>				
		Sbadiglio	Costrizione alla gola Epistassi Malattia polmonare interstiziale <sup>10</sup> Polmonite eosinofila <sup>6</sup>	
<i>Patologie gastrointestinali</i>				
Nausea Secchezza della bocca Stipsi	Diarrea Dolore addominale Vomito Dispepsia	Emorragia gastrointestinale <sup>7</sup> Gastroenterite Stomatite Eruttazione Gastrite Disfagia Flatulenza Alitosi	Ematochezia Colite microscopica <sup>9</sup>	
<i>Patologie epatobiliari</i>				
		Epatite <sup>3</sup> Enzimi epatici elevati (ALT, AST, fosfatasi alcalina) Danno epatico acuto	Insufficienza epatica <sup>6</sup> Ittero <sup>6</sup>	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>				
	Aumentata sudorazione	Eruzione cutanea Sudorazioni notturne Orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>6</sup> Edema angioneurotico <sup>6</sup>	Vasculite cutanea

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
		Dermatite da contatto Sudorazione fredda Aumentata tendenza a sviluppare lividi	Reazioni di fotosensibilità	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>				
		Dolore muscolo-scheletrico Rigidità muscolare Spasmo muscolare Trisma	Contrazione muscolare	
<i>Patologie renali e urinarie</i>				
		Difficoltà ad iniziare la minzione Disuria Nicturia Pollachiuria Odore alterato delle urine	Ritenzione urinaria <sup>6</sup> Poliuria Ridotto flusso urinario	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				
		Emorragia a carico dell'apparato riproduttivo femminile Sintomi della menopausa	Disturbo mestruale Galattorrea Iperprolattinemia Emorragia post-parto <sup>6</sup>	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>				
Affaticamento	Astenia Brividi di freddo	Dolore toracico <sup>7</sup> Cadute <sup>8</sup> Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Sete Malessere Sensazione di caldo	Disturbo della deambulazione	
<i>Esami diagnostici</i>				
		Riduzione di peso Aumento di peso Aumento della colesterolemia Aumento della creatina fosfochinasi ematica	Aumento della potassiemia	

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

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

<sup>3</sup>Vedere paragrafo 4.4.

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

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

<sup>6</sup>Valutazione della frequenza delle reazioni avverse riportate durante il periodo di farmacovigilanza successivo alla commercializzazione; non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

<sup>7</sup>Differenza non statisticamente significativa dal placebo.

<sup>8</sup>Le cadute sono state più comuni nei soggetti anziani ( $\geq 65$  anni di età).

<sup>9</sup>Frequenza stimata in base a tutti i dati degli studi clinici.

<sup>10</sup>Frequenza stimata in base a studi clinici controllati con placebo.

### *c. Descrizione di reazioni avverse selezionate*

La sospensione della terapia con duloxetina (specialmente quando avviene in maniera rapida) 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 alcune pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto, quando il trattamento con duloxetina non è più necessario, si consiglia di effettuare una sospensione graduale della terapia mediante una progressiva riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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.

In tre studi clinici di fase acuta della durata di 12 settimane con duloxetina, 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 duloxetina. Il valore di HbA<sub>1c</sub> è risultato stabile sia nei pazienti trattati con duloxetina 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<sub>1c</sub> in entrambi i gruppi di pazienti trattati con duloxetina e con trattamento di routine, ma l'aumento medio è stato maggiore dello 0,3 % nel gruppo trattato con duloxetina. C'è stato anche un 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.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il continuo monitoraggio del bilancio 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 ciproepetadina 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: 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.

#### *Effetti farmacodinamici*

In studi su animali, aumentati livelli di 5-HT e NA a livello del midollo spinale sacrale, portano ad un aumentato tono uretrale attraverso un'accresciuta stimolazione del nervo pudendo sulla muscolatura striata dello sfintere uretrale solo durante la fase di riempimento del ciclo della minzione. Nelle donne un meccanismo simile dà luogo ad una chiusura uretrale più forte durante il riempimento di urina con sforzo fisico, ciò può spiegare l'efficacia di duloxetina nel trattamento delle donne con SUI.

#### *Efficacia e sicurezza clinica*

L'efficacia di duloxetina 40 mg somministrata due volte al giorno nel trattamento della SUI è stata dimostrata in 4 studi in doppio cieco controllati con placebo, in cui sono state randomizzate 1.913 donne (da 22 a 83 anni) con SUI; di cui, 958 pazienti sono state randomizzate a duloxetina e 955 a placebo. I principali parametri dell'efficacia sono stati la Frequenza degli Episodi di Incontinenza (IEF) riportati su un diario ed un questionario a punteggio sulla qualità della vita specifico per l'incontinenza (I-QOL).

*Frequenza degli Episodi di Incontinenza:* In tutti e quattro gli studi il gruppo trattato con duloxetina ha avuto una riduzione media della IEF del 50 % o più rispetto al 33 % nel gruppo trattato con placebo. Differenze sono state osservate ad ogni visita dopo 4 settimane (duloxetina 54 % e placebo 22 %), 8 settimane (52 % e 29 %) e 12 settimane (52 % e 33 %) di trattamento.

In uno studio aggiuntivo limitato alle pazienti con grave SUI, tutte le risposte con duloxetina sono state ottenute entro 2 settimane.

In studi controllati con placebo l'efficacia di YENTREVE non è stata valutata per un periodo di tempo superiore a 3 mesi. Il beneficio clinico di YENTREVE rispetto al placebo non è stato dimostrato in donne con lieve SUI, identificate negli studi randomizzati come quelle aventi un numero di IEF < a 14 per settimana. In queste donne, YENTREVE non può fornire alcun beneficio oltre a quello determinato da interventi comportamentali più conservativi.

*Qualità della vita:* Il questionario a punteggio sulla Qualità della Vita rispetto all'Incontinenza (I-QOL) è risultato significativamente migliorato nel gruppo delle pazienti trattate con duloxetina rispetto al gruppo trattato con placebo (punteggio di miglioramento 9,2 rispetto a 5,9,  $p < 0.001$ ). Utilizzando una scala di valutazione del miglioramento generale (PGI), più donne che assumevano duloxetina considerarono che i loro sintomi di incontinenza da sforzo erano migliorati significativamente con il trattamento rispetto alle donne che assumevano placebo (64,6 % rispetto al 50,1 %,  $p < 0.001$ ).

*YENTREVE e Precedente Intervento Chirurgico di Continenza:* Vi sono pochi dati che indicano che i benefici di YENTREVE non risultano diminuiti nelle donne con SUI che si sono precedentemente sottoposte ad un intervento chirurgico di continenza.

*YENTREVE ed Esercizio della Muscolatura del Pavimento Pelvico (PFMT):* In uno studio di 12 settimane in cieco, randomizzato controllato, YENTREVE ha dimostrato maggiori riduzioni della IEF nei confronti sia del trattamento con placebo che del PFMT da solo. La terapia combinata (duloxetina + PFMT) ha mostrato un miglioramento maggiore sia riguardo l'uso del pannolino sia

riguardo la qualità della vita condizione-specifica, rispetto all'uso di YENTREVE da solo o del PFMT da solo.

#### *Popolazione pediatrica*

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con YENTREVE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'Incontinenza Urinaria da Sforzo. 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 condizione del metabolita 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 %; N = 8 soggetti). 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 %).

*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 la proteina non è influenzato dall'alterazione della funzionalità renale o epatica.

*Biotrasformazione:* Duloxetina viene estensivamente metabolizzata ed i metaboliti vengono eliminati principalmente nell'urina. Sia CYP2D6 che CYP1A2 catalizzano la formazione dei due maggiori metaboliti, il glucuronide coniugato di 4-idrossi duloxetina ed il solfato coniugato del 5-idrossi 6-metossi duloxetina. In base a studi condotti *in vitro*, i metaboliti circolanti di duloxetina sono considerati farmacologicamente inattivi. La farmacocinetica di duloxetina nelle pazienti che metabolizzano poco con il CYP2D6 non è stata studiata in maniera specifica. Pochi dati suggeriscono che in queste pazienti i livelli plasmatici di duloxetina sono più elevati.

*Eliminazione:* L'emivita di eliminazione di duloxetina dopo una dose orale 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 ( $\geq 65$  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.

*Alterazione della funzionalità renale:* Le 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. Nelle 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. Nelle 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 nelle 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 di 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.

### 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 riceventi duloxetina per 2 anni hanno presentato un'aumentata incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari soltanto con il dosaggio più alto (144 mg/kg/die), ma questi sono stati ritenuti secondari all'induzione del sistema microsomale epatico. La rilevanza per l'uomo di questi dati sul topo è sconosciuta. Ratti femmina in trattamento con duloxetina 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, fu 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 uno studio di tossicità pre- e post-natale effettuato 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

*YENTREVE 20 mg*  
Gelatina  
Sodio laurilsolfato  
Biossido di titanio (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Inchiostro nero commestibile

Inchiostro commestibile:  
Ferro ossido sintetico nero (E172)  
Glicole propilenico  
Shellac

*YENTREVE 40 mg*

Gelatina  
Sodio laurilsolfato  
Biossido di titanio (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Inchiostro nero commestibile

Inchiostro commestibile:  
Ferro ossido sintetico nero (E172)  
Glicole propilenico  
Shellac

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE) e policlorotrifluoroetilene (PCTFE) sigillato con un foglio di alluminio.

*YENTREVE 20 mg*

*YENTREVE 20 mg* è disponibile in confezioni da 28, 56 e 98 capsule rigide gastroresistenti.

*YENTREVE 40 mg*

*YENTREVE 40 mg* è disponibile in confezioni da 28, 56, 98 e 140 capsule rigide gastroresistenti e in confezioni multiple contenenti 196 (2 confezioni da 98) 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. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/280/001  
EU/1/04/280/002  
EU/1/04/280/003  
EU/1/04/280/004  
EU/1/04/280/005  
EU/1/04/280/006  
EU/1/04/280/007  
EU/1/04/280/008

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 Agosto 2004  
Data di ultimo rinnovo: 24 Giugno 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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 SA  
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**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dei 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).