ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xeristar 30 mg capsule rigide gastroresistenti
Xeristar 60 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xeristar 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.

Xeristar 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.

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

Xeristar 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.

Xeristar 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Xeristar 120 mg al giorno, per il quale i dati sono limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Alterazione della funzionalità epatica
Xeristar 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. Xeristar non deve essere usato nei

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Xeristar 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 Xeristar 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).

Xeristar 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 Xeristar 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
Xeristar 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 Xeristar viene prescritto a pazienti con aumentata pressione intraoculare, o a rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
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 un trattamento concomitante con duloxetina ed altri medicinali serotoninergici 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 Xeristar 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. E' 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 Xeristar 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
Xeristar 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 Xeristar è stata riportata iposodiemia, inclusi casi con sodiemia inferiore a 110 mml/l. L'iposodiemia 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 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 Xeristar e nel 23 % dei pazienti trattati con placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Xeristar 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 Xeristar contengono saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio o di insufficienza di sucrasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

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 Xeristar prima di iniziare il trattamento con un IMAO (vedere paragrafo 4.3).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Xeristar 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 Xeristar 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, morfinomimetici, 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 Xeristar 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 Xeristar 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 antipiastrinici: Deve essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata in associazione con anticoagulanti orali o con agenti antipiastrinici 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
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
Non vi sono dati sufficienti sull'uso di duloxetina in donne in gravidanza.

Studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva per l'esposizione a concentrazioni sistemiche (AUC) di duloxetina più basse rispetto all'esposizione clinica massimale (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

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.

Dati osservazionali 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.

Xeristar 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 Xeristar durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza
Nei pazienti trattati con Xeristar 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 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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 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**
Infezioni ed infestazioni				
		Laringite		
Disturbi del sistema immunitario				
			Reazione anafilattica Disturbo di ipersensibilità	
Patologie endocrine				
			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
	Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia (riportata specialmente nei pazienti diabetici)	Disidratazione Iposodiemia SIADH[6]	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi psichiatrici				
	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]	
Patologie del sistema nervoso				
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]	
Patologie dell'occhio				
	Visione offuscata	Midriasi Deterioramento visivo	Glaucoma	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				
	Tinnito[1]	Vertigini Otalgia		
Patologie cardiache				
	Palpitazioni	Tachicardia Aritmia sopraventricolare, principalmente fibrillazione atriale		
Patologie vascolari				
	Aumento della pressione sanguigna[3] Vampata	Sincope[2] Ipertensione[3,7] Ipotensione ortostatica[2] Estremità fredde	Crisi ipertensive[3,6]	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
	Sbadiglio	Costrizione alla gola Epistassi	Malattia polmonare interstiziale[10] Polmonite eosinofila[6]	
Patologie gastrointestinali				
Nausea Secchezza della bocca	Stipsi Diarrea Dolore addominale Vomito Dispepsia Flatulenza	Emorragia gastrointestinale[7] Gastroenterite Eruttazione Gastrite Disfagia	Stomatite Ematochezia Alitosi Colite microscopica[9]	

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie epatobiliari				
		Epatite[3] Enzimi epatici elevati (ALT, AST, fosfatasi alcalina) Danno epatico acuto	Insufficienza epatica[6] Ittero[6]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	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
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Dolore muscolo-scheletrico Spasmo muscolare	Rigidità muscolare Contrazione muscolare	Trisma	
Patologie renali e urinarie				
	Disuria Pollachiuria	Ritenzione urinaria Difficoltà ad iniziare la minzione Nicturia Poliuria Ridotto flusso urinario	Odore alterato delle urine	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	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]	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Cadute[8] Affaticamento	Dolore toracico[7] Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Sete Brividi di freddo Malessere Sensazione di caldo Disturbo della deambulazione		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Esami diagnostici				
	Riduzione di peso	Aumento di peso Aumento della creatina fosfochinasi ematica Aumento della potassiemia	Aumento della colesterolemia	

[1]Casi di convulsione e casi di tinnito sono stati inoltre riportati dopo la sospensione del trattamento.
[2]Casi di ipotensione ortostatica e sincope sono stati riportati soprattutto all'inizio del trattamento.
[3]Vedere paragrafo 4.4.
[4]Casi di comportamento aggressivo e ira sono stati riportati specialmente nelle fasi precoci del trattamento o dopo la sua sospensione.
[5]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).
[6]Frequenza stimata delle reazioni avverse riportate durante il periodo di farmacovigilanza successivo alla commercializzazione; non osservate negli studi clinici controllati con placebo.
[7]Differenza non statisticamente significativa dal placebo.
[8]Le cadute sono state più comuni nei soggetti anziani (≥ 65 anni di età).
[9]Frequenza stimata in base a tutti i dati degli studi clinici.
[10]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 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 duloxetina non è più necessario, si consiglia di effettuare una sospensione graduale della terapia mediante una progressiva riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In tre studi clinici di fase acuta della durata di 12 settimane con duloxetina, 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_{1c} 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_{1c} in entrambi i gruppi di pazienti trattati con duloxetina e con trattamento di routine, ma l'aumento medio è stato maggiore dello 0,3 % nel gruppo trattato con duloxetina. C'è stato anche un 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 ciproeptadina 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 ridurne l'assorbimento. Duloxetina ha un ampio volume di distribuzione e la diuresi forzata, l'emoperfusione e la perfusione a scambio è improbabile che diano di 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. 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Efficacia e sicurezza clinica
Disturbo depressivo maggiore: Xeristar 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 Xeristar 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 Xeristar 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.

Xeristar 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 Xeristar 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 Xeristar in aperto a 60 mg una volta al giorno sono stati randomizzati a ricevere sia Xeristar 60 mg una volta al giorno che placebo per un ulteriore periodo di 6 mesi. Xeristar 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 Xeristar 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 Xeristar 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: Xeristar 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.

Xeristar 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 Xeristar rispetto al placebo. Xeristar 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 Xeristar in aperto a 6 mesi sono stati randomizzati a ricevere sia Xeristar che placebo per un ulteriore periodo di 6 mesi.
L'impiego di Xeristar 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Xeristar e del 42 % con placebo.

L'efficacia di Xeristar 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 Xeristar 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 Xeristar 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, Xeristar 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 Xeristar 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xeristar 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 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 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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)
Trietilcitrato

Involucro della capsula

Xeristar 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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

Xeristar 30 mgXeristar 30 mg è disponibile in confezioni da 7 e 28 capsule rigide gastroresistenti.

Xeristar 60 mg
Xeristar 60 mg è disponibile in confezioni da 28, 56, 84 e 98 capsule rigide gastroresistenti e in multipacks contenenti 100 (5 confezioni da 20) e 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/1/04/297/001
EU/1/04/297/002
EU/1/04/297/003
EU/1/04/297/004
EU/1/04/297/005
EU/1/04/297/006
EU/1/04/297/007
EU/1/04/297/008

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Dicembre 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/02/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).