

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duloxetina Sandoz GmbH 30 mg capsule rigide gastroresistenti
Duloxetina Sandoz GmbH 60 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula rigida gastroresistente di Duloxetina Sandoz GmbH 30 mg contiene 41,05 mg di saccarosio.
Ogni capsula rigida gastroresistente di Duloxetina Sandoz GmbH 60 mg contiene 82,10 mg di saccarosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

Duloxetina Sandoz GmbH 30 mg sono capsule rigide di gelatina misura 3 con il cappuccio blu opaco e il corpo bianco, riempite con granuli rivestiti da bianco sporco a giallo, con "30" impresso sul corpo.

Duloxetina Sandoz GmbH 60 mg sono capsule rigide di gelatina misura 1 con il cappuccio blu opaco e il corpo verde chiaro, riempite con granuli rivestiti da bianco sporco a giallo, con "60" impresso sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Disturbo depressivo maggiore

La dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 60 mg una volta al giorno assunta con o senza cibo. I dosaggi al di sopra dei 60 mg una volta al giorno, fino a una dose massima di 120 mg una volta al giorno, sono stati valutati dal punto di vista della sicurezza nell'ambito di studi clinici. Tuttavia, non vi è alcuna evidenza clinica che suggerisca che i pazienti che non rispondono alla dose iniziale raccomandata possano beneficiare di ulteriori innalzamenti della dose.

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

Dopo il consolidamento della risposta antidepressiva, si raccomanda di continuare il trattamento per diversi mesi, al fine di evitare ricadute. Nei pazienti con una storia di episodi ripetuti di depressione

maggiore e che rispondono alla duloxetina può essere preso in considerazione un ulteriore trattamento a lungo termine con una dose da 60 a 120 mg/die.

Disturbo d'ansia generalizzato

La dose iniziale raccomandata nei pazienti con disturbo d'ansia generalizzato è di 30 mg una volta al giorno con o senza cibo. Nei pazienti che presentano una risposta insufficiente la dose va aumentata a 60 mg, che è la dose abituale di mantenimento nella maggior parte dei pazienti.

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

Negli studi clinici, le dosi fino a 120 mg al giorno si sono rivelate efficaci e sono state valutate dal punto di vista della sicurezza. Pertanto, nei pazienti con risposta insufficiente ai 60 mg, può essere preso in considerazione un aumento fino a 90 o a 120 mg. L'aumento della dose deve essere effettuato sulla risposta clinica e la tollerabilità.

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

Dolore neuropatico diabetico periferico

La dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 60 mg al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. I dosaggi al di sopra dei 60 mg una volta al giorno, fino a una dose massima di 120 mg al giorno, somministrati 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 inter-individuale (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, alcuni pazienti che non rispondono sufficientemente a 60 mg possono trarre beneficio con una dose più elevata.

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).

Interruzione del trattamento

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con Duloxetina Sandoz GmbH la dose deve essere ridotta gradualmente nell'arco di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da astinenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se a seguito della riduzione della dose, o al momento dell'interruzione del trattamento, si dovessero manifestare sintomi intollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può decidere di continuare a ridurre la dose in maniera più graduale.

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione epatica

Duloxetina Sandoz GmbH non deve essere utilizzato in pazienti con epatopatia con conseguente compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2)

Danno renale

Nei pazienti con disfunzione renale lieve o moderata (clearance della creatinina da 30 a 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Duloxetina Sandoz GmbH non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min; vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Duloxetina non deve essere impiegata 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 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.

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 concomitante di Duloxetina Sandoz GmbH con gli inibitori della monoamino ossidasi (IMAO) non selettivi ed irreversibili è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

Epatopatia con conseguente compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Duloxetina Sandoz GmbH 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).

Danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4)

L'inizio del trattamento con Duloxetina Sandoz GmbH è controindicato nei pazienti con ipertensione non controllata, in quanto può esporre i pazienti a un potenziale rischio di crisi ipertensiva (vedere paragrafo 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mania e convulsioni

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

Midriasi

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

Pressione arteriosa e frequenza cardiaca

In alcuni pazienti duloxetina è stata associata a un aumento della pressione arteriosa e a ipertensione clinicamente significativa. Questo può essere dovuto all'effetto noradrenergico di duloxetina. Con duloxetina sono stati riportati casi di crisi ipertensive, soprattutto nei pazienti con ipertensione pre-esistente. Pertanto, nei pazienti con diagnosi di ipertensione e/o altra patologia cardiaca, si raccomanda un monitoraggio della pressione arteriosa, soprattutto durante il primo mese di trattamento. Duloxetina deve essere usata con cautela nei pazienti le cui condizioni cliniche possono risultare compromesse da 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). In pazienti che durante la terapia con duloxetina presentano un aumento persistente della pressione arteriosa nel tempo, deve essere considerata una riduzione della dose o una graduale sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Danno renale

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

Sindrome serotoninergica

La sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente letale, può verificarsi durante il trattamento con duloxetina, in particolare con l'uso concomitante di altri medicinali serotoninergici (inclusi gli SSRI, gli antidepressivi triciclici SNRI o i triptani), con medicinali che compromettono 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 alterata, ipertermia), anomalie neuromuscolari (ad es. iperreflessia, incoordinazione), e/o sintomi gastrointestinali (ad es. nausea, vomito, diarrea).

Se un trattamento concomitante con duloxetina e 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 San Giovanni

Le reazioni avverse possono essere più comuni durante l'uso concomitante di Duloxetina Sandoz GmbH e preparati a base di piante medicinali contenenti erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Suicidio

Disturbo depressivo maggiore e disturbo d'ansia generalizzato: La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non si ottiene una remissione significativa. Poiché il miglioramento dei sintomi può non verificarsi durante le prime settimane o più di trattamento, in tale periodo i pazienti devono essere monitorati attentamente. Si osserva generalmente nell'esperienza clinica che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione.

Anche altre condizioni psichiatriche, per le quali viene prescritto Duloxetina Sandoz GmbH, possono essere associate a un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono coesistere con il disturbo depressivo maggiore. Pertanto, quando si trattano i pazienti con altri disturbi psichiatrici, devono essere osservate le stesse precauzioni adottate per i pazienti con disturbo depressivo maggiore.

Pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio o che manifestano un grado significativo di pensieri suicidari prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri o comportamenti suicidari e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi degli studi clinici controllati con placebo, condotti con medicinali antidepressivi nel trattamento 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 o poco dopo l'interruzione del trattamento sono stati osservati casi di pensiero e comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.8)

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Dolore neuropatico diabetico periferico: Durante la terapia con duloxetina o poco dopo l'interruzione del trattamento sono stati osservati casi isolati di ideazione e comportamenti suicidari. Per quanto riguarda i fattori di rischio per il suicidio nella depressione, si rimanda a quanto indicato in precedenza. I medici devono incoraggiare i pazienti a riferire in qualsiasi momento qualsiasi pensiero o sensazione di angoscia.

Emorragia

Con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina/noradrenalina (SNRI), duloxetina inclusa, sono state riferite manifestazioni emorragiche come ecchimosi, porpora ed emorragia gastrointestinale. Si consiglia cautela nei pazienti che stanno assumendo anticoagulanti e/o farmaci noti per avere effetti sulla funzionalità piastrinica (ad es. farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o acido acetilsalicilico (ASA)), e nei pazienti con accertate tendenze al sanguinamento.

Iponatremia

Durante la somministrazione di duloxetina è stata riferita iponatremia, inclusi casi con sodiemia inferiore a 110 mmol/l. L'iponatremia può essere dovuta a una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH). La maggior parte dei casi di iponatremia sono stati riferiti negli anziani, in modo particolare quando collegati a una storia recente di, o a una condizione predisponente ad alterazioni dell'equilibrio elettrolitico. Si richiede cautela nei pazienti ad aumentato rischio di iponatremia, come pazienti anziani, cirrotici o disidratati o pazienti trattati con farmaci diuretici.

Interruzione del trattamento

I sintomi da astinenza quando si interrompe il trattamento sono comuni, soprattutto in caso di interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, eventi avversi osservati alla sospensione brusca del trattamento si sono verificati in circa il 45% dei pazienti trattati con duloxetina e nel 23% dei pazienti trattati con placebo. Il rischio di sintomi da astinenza osservati con gli SSRI e gli SNRI può dipendere da molteplici fattori, inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni riferite più comunemente sono elencate al paragrafo 4.8. Generalmente, questi sintomi sono di intensità da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di grave intensità. Si verificano abitualmente entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento, ma sono stati segnalati rari casi di insorgenza di questi sintomi in pazienti che avevano involontariamente saltato una dose. I sintomi sono generalmente autolimitanti e si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano persistere più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di duloxetina, quando si interrompe il trattamento, nell'arco di un periodo non inferiore alle 2 settimane, secondo le esigenze del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Ci sono dati limitati sull'uso di duloxetina 120 mg nei pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore e con disturbo d'ansia generalizzato. Pertanto, si raccomanda 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 allo 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. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In 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 stress). L'uso concomitante di più di uno di questi prodotti deve essere evitato.

Epatite/aumento degli enzimi epatici

Con duloxetina sono stati riportati casi di danno epatico, inclusi marcati aumenti dei valori degli enzimi epatici (>10 volte il limite normale superiore), epatite e ittero (vedere paragrafo 4.8). 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 farmaci che possono provocare un danno epatico.

Saccarosio

Duloxetina Sandoz GmbH contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Duloxetina Sandoz GmbH non deve essere usata nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) ed atteggiamento ostile (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e ira) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze cliniche, si decida di effettuare comunque il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente relativamente alla comparsa di sintomi suicidari (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, nei bambini e negli adolescenti non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine relativi alla crescita, la maturità ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO): A causa del rischio di comparsa della sindrome serotoninergica, duloxetina non deve essere impiegata in associazione agli inibitori della monoamino ossidasi (IMAO) non selettivi e irreversibili o entro i 14 giorni immediatamente successivi alla sospensione del trattamento con un IMAO. In base all'emivita di duloxetina, si devono attendere almeno 5 giorni dopo la sospensione di Duloxetina Sandoz GmbH prima di iniziare il trattamento con un IMAO (vedere paragrafo 4.3).

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

Inibitori del CYP1A2: poiché il CYP1A2 è coinvolto nel metabolismo di duloxetina, è probabile che l'uso di duloxetina in concomitanza a 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 % e ha aumentato di 6 volte l'AUC_{0-t}. Pertanto Duloxetina Sandoz GmbH non deve essere somministrato in concomitanza a potenti inibitori del CYP1A2 come la fluvoxamina (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali per il SNC: il rischio di assunzione di duloxetina in associazione ad altri medicinali attivi sul SNC non è stato valutato in maniera sistematica, ad eccezione dei casi descritti in questo paragrafo. Pertanto, si consiglia cautela quando Duloxetina Sandoz GmbH viene assunto in associazione ad altri farmaci o altre sostanze che agiscono a livello del sistema nervoso centrale, inclusi alcool e farmaci 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 riferita sindrome serotoninergica. Si consiglia cautela se Duloxetina

Sandoz GmbH viene utilizzato in concomitanza ad agenti 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 a una dose di 60 mg due volte al giorno con una dose singola di desipramina, un substrato del CYP2D6, l'AUC di desipramina è aumentata 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 la farmacocinetica del suo metabolita attivo 5-idrossile, e un adeguamento del dosaggio non è raccomandato. Si consiglia cautela se Duloxetina Sandoz GmbH 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 (come flecainide, propafenone e metoprololo).

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

Anticoagulanti e medicinali antiplastrinici: si deve usare cautela quando duloxetina viene utilizzata in associazione ad anticoagulanti orali o farmaci antiplastrinici a causa di un potenziale aumento del rischio di sanguinamento imputabile a 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 stabili, in volontari sani, come parte di uno studio di farmacologia clinica, non ha dato luogo a una variazione clinicamente significativa del valore INR rispetto al basale o della farmacocinetica di R- o S-warfarin.

Effetti di altri medicinali sulla duloxetina

Antiacidi e antagonisti dei recettori H₂: la somministrazione di duloxetina in associazione ad antiacidi contenenti alluminio e magnesio o di duloxetina con famotidina non ha avuto un effetto significativo sulla velocità o entità dell'assorbimento di duloxetina dopo somministrazione di una dose orale di 40 mg.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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 nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno rivelato una tossicità riproduttiva a concentrazioni sistemiche (AUC) di duloxetina più basse rispetto all'esposizione clinica massima (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, specialmente nelle ultime fasi, 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).

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

Duloxetina Sandoz GmbH deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale 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 secreta nel latte materno. Calcolata in mg/kg, la dose infantile giornaliera stimata corrisponde circa allo 0,14% della dose materna (vedere paragrafo 5.2). Poiché la sicurezza di duloxetina nei neonati non è nota, l'uso di Duloxetina Sandoz GmbH 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. Duloxetina Sandoz GmbH può associarsi a sedazione e capogiro. È necessario avvertire i pazienti di evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli o usare macchinari nel caso in cui presentino sedazione o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riferite nei pazienti trattati con duloxetina sono state nausea, cefalea, secchezza della bocca, sonnolenza e capogiro. Tuttavia, la maggioranza delle reazioni avverse comuni si è presentata in forma da lieve a moderata, generalmente è iniziata precocemente durante la terapia e la maggior parte ha teso a ridursi con il proseguimento della terapia.

b. Tabella riepilogativa 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

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

All'interno di 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>				
			Reazione anafilattica Disturbo di ipersensibilità	
<i>Patologie endocrine</i>				
			Ipotiroidismo	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>				

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
	Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia (riferita specialmente nei pazienti diabetici)	Disidratazione Iponatremia SIADH ⁶	
<i>Disturbi psichiatrici</i>				
	Insonnia Agitazione Diminuzione della libido Ansia Orgasmo anormale Sogni anomali	Ideazione suicidaria ^{5,7} Disturbi del sonno Bruxismo Disorientamento Apatia	Comportamento suicidario ^{5,7} Mania Allucinazioni Comportamento aggressivo e collera ⁴	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>				
Cefalea Sonnolenza	Capogiro Letargia Tremore Parestesia	Mioclono Acatisia ⁷ Nervosismo Alterazione dell'attenzione Disgeusia Discinesia Sindrome delle gambe senza riposo Scarsa qualità del sonno	Sindrome serotoninergica ⁶ Convulsioni ¹ Irrequietezza psicomotoria ⁶ Sintomi extra-piramidali ⁶	
<i>Patologie dell'occhio</i>				
	Visione offuscata	Midriasi Compromissione della visione	Glaucoma	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				
	Tinnito ¹	Vertigini Otalgia		
<i>Patologie cardiache</i>				
	Palpitazioni	Tachicardia Aritmia sopraventricolare, principalmente fibrillazione atriale		
<i>Patologie vascolari</i>				
	Aumento della pressione arteriosa ³ Vampate di calore	Sincope ² Ipertensione ^{3,7} Ipotensione ortostatica ² Sensazione di freddo alle estremità	Crisi ipertensive ^{3,6}	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>				
	Sbadigli	Costrizione alla gola Epistassi		
<i>Patologie gastrointestinali</i>				
Nausea Secchezza delle fauci	Costipazione Diarrea Dolore addominale Vomito	Emorragia gastrointestinale ⁷ Gastroenterite Eruttazione	Stomatite Ematochezia Alitosi Colite microscopica ⁹	

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
	Dispepsia Flatulenza	Gastrite Disfagia		
<i>Patologie epatobiliari</i>				
		Epatite ³ Enzimi epatici elevati (ALT, AST, fosfatasi alcalina) Danno epatico acuto	Insufficienza epatica ⁶ Ittero ⁶	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>				
	Aumento della sudorazione Eruzione cutanea	Sudorazioni notturne Orticaria Dermatite da contatto Sudorazione fredda Reazioni di fotosensibilità Aumentata tendenza all'insorgenza di lividi	Sindrome di Stevens-Johnson ⁶ Edema angioneurotico ⁶	Vasculite cutanea
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>				
	Dolore muscolo-scheletrico Spasmo muscolare	Rigidità muscolare Contrazione muscolare	Trisma	
<i>Patologie renali e urinarie</i>				
	Disuria Pollachiuria	Ritenzione urinaria Difficoltà iniziale alla minzione Nicturia Poliuria Flusso urinario ridotto	Odore alterato delle urine	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				
	Disfunzione erettile Disturbi dell'eiaculazione Eiaculazione ritardata	Emorragia a carico dell'apparato riproduttivo femminile Disturbi mestruali Disfunzioni sessuali Dolore testicolare	Sintomi della menopausa Galattorea Iperprolattinemia	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>				
	Cadute ⁸ Spossatezza	Dolore toracico ⁷ Sentirsi strano Sentire freddo Sete Brividi Malessere Sentire caldo Disturbi a carico della deambulazione		
<i>Esami diagnostici</i>				

Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
	Diminuzione del peso corporeo	Aumento del peso corporeo Aumento della creatina fosfochinasi ematica Aumento del potassio nel sangue	Aumento del colesterolo nel sangue	

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

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

³Vedere paragrafo 4.4.

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

⁵Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati osservati durante la terapia con duloxetine o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4)

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

⁷Differenza non statisticamente significativa dal placebo.

⁸Le cadute sono state più comuni negli anziani (≥ 65 anni).

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

c Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'interruzione del trattamento con duloxetine (in particolare se improvvisa) porta comunemente all'insorgenza di sintomi da astinenza. Le reazioni più comunemente riferite sono capogiro, disturbi sensoriali (incluse parestesie o sensazioni tipo scossa elettrica, particolarmente con localizzazione cranica), disturbi del sonno (inclusi insonnia e sogni vividi), affaticamento, sonnolenza, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, cefalea, mialgia, irritabilità, diarrea, iperidrosi e vertigini.

Generalmente tali sintomi, per gli SSRI e gli SNRI, sono di intensità da lieve a moderata ed auto-limitanti, sebbene in alcuni individui possono essere gravi e/o durare nel tempo. Pertanto, quando il trattamento con duloxetine non è più necessario, si consiglia di effettuare una sospensione graduale della terapia mediante una progressiva riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In tre studi clinici di fase acuta della durata di 12 settimane con duloxetine, in pazienti con dolore neuropatico diabetico, è stato osservato un aumento della glicemia a digiuno di lieve entità ma statisticamente significativo nei pazienti trattati con duloxetine. Il valore dell'HbA1c è risultato stabile sia nei pazienti trattati con duloxetine sia nei pazienti trattati con placebo. Nella fase di estensione di questi studi, durata fino a 52 settimane, c'è stato un aumento del valore dell'HbA1c in entrambi i gruppi di pazienti trattati con duloxetine e con trattamento di routine, ma l'aumento medio è stato maggiore dello 0,3% nel gruppo trattato con duloxetine. C'è stato anche un lieve incremento della glicemia a digiuno e del colesterolo totale nei pazienti trattati con duloxetine mentre i test di laboratorio hanno mostrato una lieve diminuzione nel gruppo sottoposto a trattamento di routine.

Nei pazienti trattati con duloxetine, l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca non è risultato diverso da quello osservato nei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con duloxetine e in quelli trattati con placebo non sono state osservate differenze clinicamente significative per le misurazioni di QT, PR, QRS o QTcB tra i pazienti.

d. Popolazione pediatrica

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

Un totale di 467 pazienti pediatrici inizialmente randomizzati a duloxetina in studi clinici, hanno presentato una diminuzione media di peso di 0,1 kg alla settimana 10 rispetto a 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 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) e un aumento dello 0,3% negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) (vedere paragrafo 4.4).

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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio a dosi di duloxetina pari a 5400 mg, in monoterapia o in associazione ad altri medicinali. Si sono verificati alcuni decessi, principalmente in associazione al sovradosaggio di vari medicinali, ma anche con duloxetina in monoterapia ad una dose di circa 1000 mg. Segni e sintomi di sovradosaggio (con duloxetina in monoterapia o in associazione ad altri farmaci) comprendevano sonnolenza, coma, sindrome serotoninergica, convulsioni, vomito e tachicardia.

Non è conosciuto un antidoto specifico per duloxetina ma qualora insorga la sindrome serotoninergica, può essere preso in considerazione un trattamento specifico (ad esempio con ciproeptadina e/o controllo della temperatura). In tal caso è necessario stabilire la pervietà delle vie respiratorie. Si raccomanda un monitoraggio dei segni cardiaci e vitali, unitamente alle misure sintomatiche e di supporto appropriate. Il lavaggio gastrico può essere indicato se effettuato immediatamente dopo l'ingestione o in pazienti sintomatici. Il carbone attivo può essere utile nella riduzione dell'assorbimento. Duloxetina ha un volume di distribuzione ampio ed è improbabile che la diuresi forzata, l'emoperfusione e la perfusione a scambio diano beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici; Altri antidepressivi, codice ATC: N06AX21

Meccanismo d'azione

Duloxetina è un inibitore combinato della ricaptazione di serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA). Inibisce debolmente la ricaptazione della dopamina con nessuna affinità significativa per i recettori istaminergici, dopaminergici, colinergici e 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 e infiammatorio e ha attenuato l'atteggiamento verso il dolore in un modello di dolore persistente. L'azione inibitoria sul dolore di duloxetina è ritenuta essere il risultato di un potenziamento delle vie discendenti inibitorie del dolore presenti nel sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

Disturbo depressivo maggiore: Duloxetina è stata studiata in un programma clinico che ha coinvolto 3.158 pazienti (1.258 anni-paziente di esposizione) che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per la depressione maggiore. L'efficacia di duloxetina alla dose raccomandata di 60 mg una volta al giorno è stata dimostrata

in tutti e tre gli studi clinici in acuto a dose fissa, in doppio cieco e controllati con placebo, su pazienti ambulatoriali adulti con disturbo depressivo maggiore. Complessivamente, l'efficacia di duloxetina è stata dimostrata a dosi giornaliere tra 60 e 120 mg in cinque su 7 studi clinici in acuto, a dose fissa, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, che hanno coinvolto pazienti ambulatoriali adulti con disturbo depressivo maggiore.

Duloxetina 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 emotivi sia quelli somatici della depressione). Anche le percentuali di risposta e di remissione sono state significativamente più elevate dal punto di vista statistico con duloxetina 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 a un trattamento acuto di 12 settimane con duloxetina in aperto a 60 mg una volta al giorno sono stati randomizzati a ricevere sia duloxetina 60 mg una volta al giorno sia placebo per un ulteriore periodo di 6 mesi. Duloxetina 60 mg una volta al giorno ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto 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 è stata, rispettivamente, del 17% e del 29% per duloxetina e placebo.

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

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

Disturbo d'ansia generalizzato: Duloxetina 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 e uno studio di prevenzione delle ricadute in pazienti adulti con disturbo d'ansia generalizzato.

Duloxetina ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo misurata come miglioramento del punteggio totale alla Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) e del punteggio relativo al deficit di funzionamento globale alla Sheehan Disability Scale (SDS). Anche le percentuali di risposta e di remissione sono state più alte con duloxetina rispetto al placebo. Duloxetina 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 a un trattamento acuto con duloxetina in aperto a 6 mesi sono stati randomizzati a ricevere sia duloxetina sia placebo per un ulteriore periodo di 6 mesi. L'utilizzo di duloxetina da 60 mg fino a 120 mg una volta al giorno ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in confronto al placebo ($p < 0,001$) relativamente alla prevenzione delle ricadute, misurata come tempo intercorso per la ricaduta. L'incidenza delle ricadute durante il periodo di 6 mesi di follow-up in doppio cieco è stata del 14% con duloxetina e del 42% con placebo.

L'efficacia di duloxetina 30-120 mg (dosaggio flessibile) una volta al giorno nei pazienti anziani (oltre 65 anni) con disturbo d'ansia generalizzato è stata valutata in uno studio, che ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio totale della HAM-A nei pazienti trattati con duloxetina rispetto

ai pazienti trattati con placebo. L'efficacia e la sicurezza di duloxetina 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 la dose massima (120 mg al giorno) sono limitati e, pertanto, si raccomanda cautela quando si usa questo dosaggio nella popolazione anziana.

Dolore neuropatico diabetico periferico: L'efficacia di duloxetina 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) con dolore neuropatico diabetico per almeno 6 mesi. Sono stati esclusi da questi studi i pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. Il risultato clinico primario è stato la media settimanale del dolore medio nelle 24 ore, misurato con la scala di Likert di 11 punti in un diario compilato giornalmente dai pazienti.

In entrambi gli studi, duloxetina 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 a 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 soffriva o meno di sonnolenza durante il trattamento. Nei pazienti che non avevano sofferto di sonnolenza, la risposta clinica è stata osservata nel 47% dei pazienti che hanno ricevuto 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 a otto settimane di trattamento in acuto con duloxetina 60 mg una volta al giorno è stata 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 inferiore a 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) di 10 settimane e 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 a causa della nausea. Durante il periodo di trattamento acuto di 10 settimane, sono stati riportati comportamenti suicidari (con duloxetina 0/333 [0%], con fluoxetina 2/225 [0,9%], con placebo 1/220 [0,5%]). Durante tutto il periodo di 36 settimane dello studio, 6 dei 333 pazienti inizialmente randomizzati a duloxetina e 3 dei 225 pazienti inizialmente randomizzati a fluoxetina avevano manifestato un comportamento suicidario (incidenza aggiustata per l'esposizione 0,039 eventi per pazienti/anno con duloxetina, e 0,026 con fluoxetina). Inoltre, un paziente che era passato da placebo a duloxetina aveva manifestato un comportamento suicidario durante il trattamento con duloxetina.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato effettuato su 272 pazienti di età compresa tra 7 e 17 anni con disturbo d'ansia generalizzato. Lo studio comprendeva una fase acuta controllata con placebo 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 della dose da 30 mg una volta al giorno alle dosi più elevate (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 di tale 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).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il prodotto medicinale di riferimento contenente duloxetina 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. Duloxetina è ampiamente metabolizzata dai sistemi enzimatici di ossidazione (CYP1A2 e il polimorfo CYP2D6), seguiti da quelli di coniugazione. La farmacocinetica di duloxetina dimostra un'ampia variabilità interindividuale (generalmente del 50-60%), in parte dovuta a 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%). 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

Nell'uomo, la duloxetina si lega per il 96% circa alle proteine plasmatiche. Duloxetina si lega sia all'albumina sia all'alfa-1 glicoproteina acida. Il legame con le proteine non è influenzato dalla compromissione della funzionalità renale o epatica.

Biotrasformazione

Duloxetina viene estensivamente metabolizzata e i metaboliti vengono eliminati principalmente nell'urina. Entrambi i citocromi P450-2D6 e 1A2 catalizzano la formazione dei due maggiori metaboliti, il glucuronide coniugato di 4-idrossi duloxetina ed il solfato coniugato del 5-idrossi 6-metossi duloxetina. In base a studi condotti *in vitro*, i metaboliti circolanti di duloxetina sono considerati farmacologicamente inattivi. La farmacocinetica di duloxetina nei pazienti che metabolizzano poco con il CYP2D6 non è stata studiata in maniera specifica. Dati limitati suggeriscono che in questi pazienti i livelli plasmatici di duloxetina sono più 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/h a 46 l/h (in media, 36 l/h). Dopo una dose orale la clearance plasmatica apparente di duloxetina varia da 33 a 261 l/ora (in media, 101 l/ora).

Popolazioni speciali

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 dell'intervallo della clearance, le differenze farmacocinetiche legate al sesso non giustificano la raccomandazione di usare una dose inferiore 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 della dose. Come raccomandazione generale, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Danno 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 danno renale lieve o moderato i dati di farmacocinetica della duloxetina sono limitati.

Compromissione 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 compromissione 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 e in allattamento. La duloxetina è stata rilevata 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 pediatriche di età variabile da 7 a 17 anni con disturbo depressivo maggiore a seguito della somministrazione orale di un regime di dosaggio da 20 a 120 mg una volta al giorno è stata caratterizzata mediante un'analisi modellistica della popolazione basata sui dati provenienti da 3 studi. Nei pazienti pediatriche 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 sui ratti, sono state osservate cellule multinucleate 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 la dose più alta (144 mg/kg/die), ma questi sono stati ritenuti secondari all'induzione del sistema microsomiale epatico. La rilevanza per l'uomo di questi dati sul topo è sconosciuta. Ratti femmina in trattamento con duloxetina (45 mg/kg/die) prima e durante l'accoppiamento e le fasi iniziali di gravidanza hanno avuto una diminuzione del consumo di cibo materno e del peso corporeo, un'interruzione del ciclo di estro, una diminuzione degli indici di vitalità alla nascita e di sopravvivenza della progenie e 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 dose 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 in 20 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Sfere di zucchero (saccarosio, amido di mais)
Povidone (K-30)
Sodio laurilsolfato
Talco
Ipromellosa
Saccarosio
Trietil citrato
Ipromellosa acetato succinato
Biossido di titanio (E171)

Involucro della capsula:

Biossido di titanio (E171)
Indigotina (E132)
Gelatina

Addizionale per le capsule da 30 mg:

Ossido di ferro rosso (E172)

Addizionale per le capsule da 60 mg:

Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro di stampa:

Per le capsule da 30 mg:

Gommalacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Idrossido di potassio (E525)
Ossido di ferro nero (E172)
Soluzione forte di ammoniaca (E527)

Per le capsule da 60 mg:

Gommalacca-45 (20% esterificata)
Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)
Soluzione forte di ammoniaca (E527)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

22 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Per il dosaggio da 30 mg

Duloxetina Sandoz GmbH 30 mg è disponibile in blister di PVC/ACLAR/PVC-Al o PVC/ACLAR/PVdC/PVC-Al da 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98, 100 e 120 capsule o flaconi HDPE con chiusura in PP a prova di bambino con o senza contenitore di gel di silice come essiccante contenente 100 capsule.

Per il dosaggio da 60 mg

Duloxetina Sandoz GmbH 60 mg è disponibile in blister di PVC/ACLAR/PVC-Al o PVC/ACLAR/PVdC/PVC-Al da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 e 120 capsule o flaconi HDPE con

chiusura in PP a prova di bambino con o senza contenitore di gel di silice come essiccante contenente 100 e 200 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH, Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Austria

Rappresentante legale per l'Italia: Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA), Italia

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

043844012 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 7 Capsule In Blister PVC/ACLAR//PVC-AL
043844024 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 10 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844036 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 14 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844048 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 28 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844051 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844063 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 56 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844075 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844087 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844099 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 120 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844101 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 7 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844113 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 10 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844125 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 14 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844137 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 28 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844149 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844152 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 56 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844164 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844176 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844188 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 120 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844190 - "30 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Flacone HDPE
043844202 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 10 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844214 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 14 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844226 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 28 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844238 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844240 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 56 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844253 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844265 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 84 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844277 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844289 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844291 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 120 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVC-AL
043844303 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 10 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844315 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 14 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844327 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 28 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844339 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844341 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 56 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844354 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL

043844366 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 84 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844378 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844380 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844392 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 120 Capsule In Blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC-AL
043844404 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Flacone HDPE
043844416 - "60 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 200 Capsule In Flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco