

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CYMBALTA 60 mg capsule rigide gastroresistenti

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

Il principio attivo di CYMBALTA è duloxetina.

Ogni capsula contiene 60 mg di duloxetina come duloxetina cloridrato

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida gastroresistente.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento degli episodi di depressione maggiore.

Trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico negli adulti.

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

Per uso orale.

Adulti

*Episodi di depressione maggiore:*

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

La risposta terapeutica è abitualmente vista 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.

*Dolore neuropatico diabetico periferico:*

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

La risposta al farmaco deve essere valutata dopo 2 mesi di trattamento. Dopo questo periodo di tempo una risposta aggiuntiva è improbabile (vedere 5.1).

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

#### *Pazienti anziani*

*Episodi di depressione maggiore:* 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 con CYMBALTA 120 mg al giorno per il quale i dati sono limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Dolore neuropatico diabetico periferico:* Nei pazienti anziani non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio solamente in base all'età. Tuttavia, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Bambini e adolescenti*

La sicurezza e l'efficacia di duloxetina non sono state studiate in questi gruppi di età. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione di CYMBALTA a bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Insufficienza renale*

Nei pazienti con lieve o moderata disfunzione renale (clearance della creatinina da 30 a 80 ml/min) non è necessario un aggiustamento del dosaggio. Per un'alterazione grave della funzionalità renale vedere paragrafo 4.3.

#### *Sospensione del trattamento*

Quando si sospende la somministrazione di CYMBALTA dopo più di una settimana di terapia, è generalmente raccomandato che la dose venga ridotta in non meno di 2 settimane prima di effettuare l'interruzione del trattamento nel tentativo di ridurre il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione. Come raccomandazione generale, durante questo periodo la dose dovrebbe essere ridotta della metà oppure somministrata a giorni alterni. L'esatto schema seguito deve tuttavia tenere conto delle circostanze caratteristiche (o peculiari) del paziente, come ad esempio la durata del trattamento, la dose al momento della sospensione, etc.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego**

#### *Mania e Convulsioni*

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

### *Midriasi*

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

### *Pressione sanguigna*

In pazienti con accertata ipertensione e/o altra patologia cardiaca, si raccomanda un adeguato monitoraggio della pressione sanguigna.

### *Insufficienza renale*

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

### *Impiego con antidepressivi*

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

### *Erba di S. Giovanni*

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

### *Suicidio*

#### *Episodi di depressione maggiore*

La depressione si associa con un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio. Questo rischio persiste fino a che non si verifica una remissione significativa della malattia. Poiché il miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o nelle successive, i pazienti devono essere strettamente controllati fino a quando non si verifica tale miglioramento. E' esperienza clinica generale con tutte le terapie antidepressive che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi di guarigione. Durante la terapia con duloxetina od entro poco tempo dalla sospensione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari. Una stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare la terapia farmacologica. I pazienti (e coloro che si prendono cura dei pazienti) devono essere avvisati della necessità di controllare la comparsa di ideazione/comportamento suicidario e di pensieri di autolesionismo e di chiedere immediatamente il parere di un medico se 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. I medici devono incoraggiare i pazienti a riferire qualsiasi pensiero o sensazione di angoscia in qualsiasi momento.

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

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

### *Saccarosio*

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

### *Alterazioni della coagulazione*

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

### *Iposodiemia*

Durante la somministrazione di CYMBALTA e di altri farmaci della stessa classe farmacodinamica, è stata riportata raramente iposodiemia, prevalentemente nel soggetto anziano.

### *Sospensione del trattamento*

Alcuni pazienti possono presentare sintomi con la sospensione di CYMBALTA, specialmente se il trattamento viene interrotto in maniera brusca (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

### *Pazienti anziani*

*Episodi di depressione maggiore:* Ci sono dati limitati sull'uso di CYMBALTA 120 mg nei pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore. Pertanto, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani con il massimo dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### *Prodotti medicinali contenenti duloxetina*

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

*Inibitori della Monoamino Ossidasi (IMAO):* a causa del rischio di comparsa della sindrome serotoninergica, CYMBALTA non deve essere usato in associazione con gli inibitori della monoamino ossidasi non selettivi ed irreversibili (IMAO), 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 CYMBALTA prima di iniziare il trattamento con un IMAO (vedere paragrafo 4.3).

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

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

#### *Effetti di duloxetina su altri farmaci*

*Farmaci metabolizzati dal CYP1A2:* in uno studio clinico, la farmacocinetica della teofillina, un substrato del CYP1A2, non è risultata significativamente alterata dalla somministrazione contemporanea con duloxetina (60 mg due volte al giorno). Lo studio è stato condotto su soggetti maschi e non si può escludere che le femmine, avendo una più bassa attività del CYP1A2 e concentrazioni plasmatiche più alte di duloxetina, possano presentare un'interazione con un substrato del CYP1A2.

*Farmaci metabolizzati dal CYP2D6:* 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 5-idrossile, e non si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Si consiglia cautela se CYMBALTA è somministrato in associazione con medicinali che sono prevalentemente metabolizzati dal CYP2D6 e se hanno un basso indice terapeutico.

*Contraccettivi orali ed altri farmaci 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*.

#### *Effetti di altri farmaci su duloxetina*

*Antiacidi ed antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>:* la somministrazione di duloxetina in associazione con antiacidi contenenti alluminio e magnesio o di duloxetina con famotidina non ha avuto un effetto significativo sulla percentuale o dimensione dell'assorbimento di duloxetina dopo somministrazione di una dose orale di 40 mg.

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

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

## **4.6 Gravidanza ed allattamento**

### *Gravidanza*

Non vi sono dati sull'uso di duloxetina in donne in gravidanza. Studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva per l'esposizione a concentrazioni sistemiche (AUC) di duloxetina più basse rispetto all'esposizione clinica massimale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Come con altri farmaci serotonergici, sintomi da sospensione possono verificarsi nel neonato dopo un uso materno di duloxetina in prossimità del parto. CYMBALTA 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*

Duloxetina e/o i suoi metaboliti vengono eliminati nel latte di ratti durante l'allattamento. Effetti comportamentali avversi sono stati osservati nella prole in uno studio sulla tossicità peri- e post-natale effettuato su ratti (vedere paragrafo 5.3). L'eliminazione di duloxetina e/o dei suoi metaboliti nel latte umano non è stata studiata. Non si raccomanda l'uso di CYMBALTA durante l'allattamento.

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

Sebbene in studi controllati la duloxetina non abbia dimostrato di alterare la performance psicomotoria, la funzione cognitiva, o la memoria, la sua assunzione può associarsi con un'azione sedativa. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti riguardo alle loro capacità di guidare veicoli o di usare macchinari pericolosi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le Tabelle 1 e 2 mostrano la frequenza delle reazioni avverse riportate da studi clinici controllati con placebo nella depressione e nel dolore neuropatico diabetico. Le reazioni avverse riportate in queste tabelle sono quelle reazioni che si sono verificate nell'1% o più dei pazienti trattati con duloxetina e che erano riportate significativamente più spesso nei pazienti che assumevano duloxetina rispetto a quelli trattati con placebo, o quelli in cui l'evento era considerato di rilevanza clinica.

Nei pazienti con depressione trattati con CYMBALTA le reazioni avverse più comunemente riportate sono state nausea, secchezza delle fauci e stipsi. 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. Nei pazienti con dolore neuropatico diabetico trattati con CYMBALTA le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: nausea, sonnolenza, capogiro, stipsi ed affaticamento.

<b>Tabella 1</b>			
<b>Reazioni avverse molto comuni (<math>\geq 10\%</math>)</b>			
<b>CLASSIFICAZIONE ORGANICO SISTEMICA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>CYMBALTA N=1592 (%)</b>	<b>Placebo N=1000 (%)</b>
Disturbi psichiatrici	Insonnia	10	6
Alterazioni del sistema nervoso	Capogiro	11	5
	Sonnolenza	10	3
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Nausea	22	7
	Secchezza delle fauci	13	6
	Stipsi	12	4
<b>Tabella 2</b>			
<b>Reazioni avverse comuni (<math>\geq 1\%</math>, <math>&lt; 10\%</math>)</b>			
<b>CLASSIFICAZIONE ORGANICO SISTEMICA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>CYMBALTA N=1592 (%)</b>	<b>Placebo N=1000 (%)</b>
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	6	2
	Anoressia	2	< 1
Disturbi psichiatrici	Diminuzione della libido	2	< 1
	Anorgasmia	2	0
	Moderata insonnia	1	< 1
Alterazioni del sistema nervoso	Tremore	3	1
	Sedazione	1 <sup>a</sup>	< 1 <sup>a</sup>
	Ipersonnia	1	< 1
Disturbi oculari	Visione offuscata	3	1
Alterazioni del sistema vascolare	Vampate di calore	2	1
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Sbadiglio	1	0
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Diarrea	8	6
	Vomito	5	3

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Aumentata sudorazione	7	2
	Sudorazioni notturne	1	< 1
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo	Rigidità muscolare	1	< 1
Disordini del sistema riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile*	5	1
	Disturbo dell'eiaculazione*	2	< 1
Disordini generali ed alterazioni del sito di somministrazione	Affaticamento	9	4
	Letargia	1	< 1
	Nervosismo	1	< 1
Indagini diagnostiche	Riduzione di peso	2	1

\* Aggiustato in base al sesso (N. Maschi = Duloxetina 660, Placebo 375)

<sup>a</sup> Valori approssimati da una frequenza di 1,3% (duloxetina) e 0,6% (placebo)

Sono stati riportati sintomi da sospensione in seguito all'interruzione della terapia con CYMBALTA. Sintomi comuni, soprattutto in seguito a sospensione brusca, comprendono capogiro, nausea, insonnia, cefalea ed ansia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In studi clinici il trattamento con duloxetina è stato associato con aumenti di ALT, AST, fosfatasi alcalina e creatinina fosfochinasi - CPK numericamente significativi ma non clinicamente correlati; transitoriamente, valori anormali di questi enzimi sono stati infrequentemente osservati nei pazienti trattati con duloxetina, rispetto a quelli trattati con placebo.

E' nota l'influenza di duloxetina sulla resistenza uretrale. In studi clinici controllati con placebo, la difficoltà ad iniziare la minzione è stata riportata raramente (< 1%) nei pazienti maschi. Se durante il trattamento con duloxetina si sviluppano sintomi relativi alla difficoltà ad iniziare la minzione, deve essere tenuto presente che essi potrebbero essere correlati al farmaco.

In studi clinici con duloxetina su pazienti con dolore neuropatico diabetico, è stato osservato un aumento statisticamente significativo ma di lieve entità della glicemia a digiuno nei pazienti trattati con duloxetina in confronto ai pazienti trattati con placebo a 12 settimane e sottoposti a trattamento di routine a 52 settimane. L'aumento era simile in entrambi i tempi di osservazione e non è stato considerato clinicamente rilevante. Relativamente al placebo o al trattamento di routine, i valori medi di HbA<sub>1c</sub> erano stabili, non si è riscontrato aumento di peso medio, le concentrazioni medie dei lipidi (colesterolo, LDL, HDL, trigliceridi) erano stabili, e non si sono riscontrate differenze nell'incidenza di reazioni avverse gravi e non gravi correlate al diabete.

Controlli elettrocardiografici sono stati effettuati su 1.139 pazienti trattati con duloxetina e su 777 pazienti trattati con placebo nel corso di studi clinici della durata di 8 settimane sul disturbo depressivo maggiore, e su 528 pazienti trattati con duloxetina e su 205 pazienti trattati con placebo nel corso di studi clinici sul dolore neuropatico diabetico della durata fino a 13 settimane. Nei pazienti trattati con duloxetina l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca non è risultato diverso da quello osservato nei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con duloxetina e in quelli trattati con placebo non sono state osservate differenze clinicamente significative per le misurazioni del QT, PR, QRS, o QTcB.

Durante la terapia con duloxetina od entro poco tempo dalla sospensione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo si ha un'esperienza clinica limitata riguardo il sovradosaggio di duloxetina. Negli studi clinici precedenti la commercializzazione, non sono stati riportati casi di sovradosaggio fatale con duloxetina. Sono stati riportati casi di ingestione acuta fino a 1.400 mg, da solo o in associazione con altri prodotti medicinali.

Non è conosciuto un antidoto specifico per duloxetina. Deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie. Si raccomanda un monitoraggio dei segni cardiaci e vitali, insieme con appropriate misure di supporto e sintomatiche. Il lavaggio gastrico può essere indicato se viene effettuato poco dopo l'ingestione o in pazienti sintomatici. Il carbone attivo può essere utile nel ridurre l'assorbimento. Duloxetina ha un ampio volume di distribuzione e la diuresi forzata, l'emoperfusione e la perfusione a scambio è improbabile che siano di beneficio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi. Codice ATC: N06AX21.

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

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

#### *Episodi di depressione maggiore:*

CYMBALTA è stato studiato in un programma clinico comprendente 3.158 pazienti (1.285 paziente – anni di esposizione) che rispondevano ai criteri del DSM-IV per la depressione maggiore. L'efficacia di CYMBALTA 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 CYMBALTA 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.

CYMBALTA ha dimostrato una superiorità statistica sul placebo misurata come miglioramento del punteggio totale sui 17 quesiti della Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (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 CYMBALTA 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 CYMBALTA in aperto a 60 mg una volta al giorno sono stati randomizzati a ricevere sia CYMBALTA 60 mg una volta al giorno che placebo per un ulteriore periodo di 6 mesi. CYMBALTA 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.

L'effetto di CYMBALTA 60 mg una volta al giorno nei pazienti depressi anziani ( $\geq 65$  anni) è stato specificatamente 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 CYMBALTA 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.

#### *Dolore neuropatico diabetico periferico:*

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

In entrambi gli studi, duloxetina 60 mg una volta al giorno e 60 mg due volte al giorno ha ridotto significativamente il dolore in confronto al placebo. In alcuni pazienti l'effetto è stato evidente nella prima settimana di trattamento. La differenza nel miglioramento medio tra i due bracci attivi del trattamento non è stata significativa. Almeno il 30% di coloro che hanno riportato una riduzione del dolore, è stato registrato in circa il 65% dei pazienti trattati con duloxetina rispetto al 40% con placebo. Le cifre corrispondenti ad una riduzione del dolore di almeno il 50% sono state 50% e 26% rispettivamente. Le percentuali di risposta clinica (miglioramento del dolore del 50% o superiore) 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.

Sebbene i dati a un anno da uno studio in aperto offrono qualche evidenza per un'efficacia nel più lungo termine, da studi controllati con placebo non sono disponibili dati conclusivi sull'efficacia per trattamenti di durata superiore alle 12 settimane.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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

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

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

### **Particolari popolazioni:**

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

*Età:* differenze farmacocinetiche sono state riscontrate tra le donne più giovani e quelle anziane ( $\geq 65$  anni) (nell'anziano l'AUC aumenta di circa il 25% e l'emivita è più lunga di circa il 25%), sebbene la grandezza di queste variazioni non è 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).

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Contenuto della capsula:**

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

**Involucro della capsula:**

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

Inchiostro bianco commestibile contiene: Biossido di titanio (E171), Glicole propilenico, Shellac, Povidone.

**Colore della testa della capsula:**

60 mg: Blu opaco

**Colore del corpo della capsula:**

60 mg: Verde opaco

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

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

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

CYMBALTA 60 mg è disponibile in confezioni da 28, 56, 84 e 98 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Olanda.

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

EU/1/04/296/002 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 28 capsule.

EU/1/04/296/003 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 84 capsule.

EU/1/04/296/004 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 98 capsule.

EU/1/04/296/005 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 56 capsule.

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

17 Dicembre 2004

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

15 settembre 2005