****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DULOXETINA VI.REL PHARMA**

(Duloxetina cloridrato)

**45 mg capsule rigide gastroresistenti**

**VI.REL PHARMA srl**

**Numero di AIC: 048069**

****

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per DULOXETINA VI.REL PHARMA. Esso spiega come DULOXETINA VI.REL PHARMA è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare DULOXETINA VI.REL PHARMA.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di DULOXETINA VI.REL PHARMA i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È DULOXETINA VI.REL PHARMA E A COSA SERVE?**

DULOXETINA VI.REL PHARMA è un medicinale contenente il principio attivo duloxetina cloridrato ed è disponibile come capsule rigide gastroresistenti di colore verde opaco e bianco opaco contenenti ciascuna 45 mg di principio attivo.

DULOXETINA VI.REL PHARMA è utilizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

-Trattamento del disturbo depressivo maggiore.

-Trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico.

-Trattamento del disturbo d’ansia generalizzato.

Duloxetina VI.REL PHARMA 45 mg è indicato negli adulti.

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di DULOXETINA VI.REL.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO DULOXETINA VI.REL PHARMA?**

DULOXETINA VI.REL PHARMA è un medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile (RR). La dose da assumere e la durata del trattamento variano a seconda della patologia per cui il medicinale viene prescritto. Nel Disturbo depressivo maggiore il dosaggio di partenza e di mantenimento raccomandato è 60 mg una volta al giorno. Dosaggi superiori a 60 mg una volta al giorno, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza.

Nel Disturbo d’ansia generalizzato la dose di partenza raccomandata è 30 mg una volta al giorno, che in caso di risposta insufficiente, deve essere aumentata a 60 mg, dose di mantenimento abituale nella maggior parte dei pazienti, e, qualora non si osservi una risposta sufficiente, possono essere considerati aumenti della dose fino a 90 mg o a 120 mg. Un aumento del dosaggio deve essere effettuato in base alla risposta clinica ed alla tollerabilità.

Nel Dolore neuropatico diabetico periferico la dose di partenza e di mantenimento raccomandata è 60 mg al giorno. Dosi superiori a 60 mg una volta al giorno, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno somministrata in dosi frazionate in parti uguali, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza.

In ogni caso, questo medicinale non è idoneo all'inizio della terapia. Qualora il dosaggio prescritto non possa essere ottenuto con questo medicinale, come per la dose iniziale raccomandata e la dose massima raccomandata, sono disponibili in commercio altri medicinali a base di duloxetina 30 e 60 mg.

Maggiori dettagli sulla sicurezza d’uso di DULOXETINA VI.REL PHARMA sono riportati nel foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**3) COME FUNZIONA DULOXETINA VI.REL PHARMA?**

DULOXETINA VI.REL PHARMA, il cui codice ATC è N06AX21 (altri antidepressivi), contiene il principio attivo duloxetina cloridrato ed 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.

**4) COME È STATO STUDIATO DULOXETINA VI.REL PHARMA?**

DULOXETINA VI.REL PHARMA è un medicinale autorizzato sensi dell’art. 10.3 (hybrid application) della Direttiva 2001/83/CE. Si tratta di una hybrid application per diverso dosaggio rispetto al prodotto di riferimento. Il medicinale in domanda è stato sviluppato nel dosaggio da 45 mg e presenta le stesse indicazioni del prodotto Cymbalta.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI DULOXETINA VI.REL PHARMA?**

DULOXETINA VI.REL PHARMA è un medicinale ibrido perché si tratta di un nuovo dosaggio rispetto al medicinale di riferimento Cymbalta ed i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ DULOXETINA VI.REL PHARMA È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 7, 8, 9 e 10 settembre 2021, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di DULOXETINA VI.REL PHARMA sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale che è Cnn, in considerazione del fatto che si tratta di un nuovo dosaggio non autorizzato per il medicinale di riferimento.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI DULOXETINA VI.REL PHARMA?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a DULOXETINA VI.REL PHARMA. Sono state inserite delle informazioni aggiuntive negli stampati, è stato previsto l'inserimento dell’uso off label tra i safety concerns ed è stata disposta una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHCP) destinata a tutti i medici prescrittori in considerazione del diverso dosaggio del medicinale.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A DULOXETINA VI.REL PHARMA**

Il 01 Marzo 2022 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di DULOXETINA VI.REL PHARMA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con DULOXETINA VI.REL PHARMA si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 14/12/2022.

****

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale DULOXETINA VI.REL PHARMA il 01 Marzo 2022.

DULOXETINA VI.REL PHARMA è un medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile (RR).

La domanda della Ditta Titolare per la richiesta dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) del medicinale DULOXETINA VI.REL PHARMA è stata presentata ai sensi dell’art. art. 10(3) della direttiva 2001/83/EC - "hybrid application".

DULOXETINA VI.REL PHARMA, il cui codice ATC è N06AX21 (altri antidepressivi), contiene il principio attivo duloxetina cloridrato ed 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 VI.REL PHARMA è utilizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

|  |
| --- |
| -Trattamento del disturbo depressivo maggiore.  -Trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico.  -Trattamento del disturbo d’ansia generalizzato.  Duloxetina VI.REL PHARMA 45 mg è indicato negli adulti. |

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test (duloxetina in capsule gastro-resistenti 60 mg) e quelli del medicinale di riferimento Cymbalta® a digiuno e dopo assunzione di un pasto, nonché da dati soddisfacenti a supporto della richiesta di biowaiver per il dosaggio da 45 mg.

Gli studi di bioequivalenza sono stati condotti in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una Valutazione del Rischio ambientale accettabile; DULOXETINA VI.REL PHARMA contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

Nome chimico: (+)-(S)-N-Methyl-3-(naphtnalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl) propan-1-amine

hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C18H20ClNOS

Peso molecolare: 333.9 g/mol

CAS: [136434-34-9]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Il principio attivo Duloxetina cloridrato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato ai produttori proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il principio attivo è confezionato in doppia sacca di polietilene racchiusa in un sacchetto di alluminio con tripla lamina all’interno di un fustino in fibra, come riportato nel CEP.

Il *retest period* della sostanza attiva come stabilito dal fabbricante di sostanza attiva è 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

DULOXETINA VI.REL PHARMA è disponibile in capsule rigide gastroresistenti contenenti 45 mg di duloxetina (come cloridrato) con testa di colore verde opaco e corpo di colore bianco opaco, con stampato ‘DU’ sulla testa e ‘45’ sul corpo, contenente pellets sferici di colore da bianco sporco a beige/salmone.

Gli eccipienti sono:

Contenuto della capsula: Ipromellosa, Talco, Biossido di titanio (E171), Copolimero acido metacrilico-etil acrilato, dispersione al 30% (sodio laurilsolfato e polisorbato 80), Trietilcitrato, Granuli di zucchero (amido di mais e saccarosio) e Saccarosio.

Involucro della capsula: Gelatina, Biossido di titanio (E171), Indigo carmine (E132), Ossido di Ferro giallo (E172)

Inchiostro di stampa: ossido di ferro nero (E172), idrossido di potassio e lacca.

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

Il solo eccipiente di originale animale è la gelatina; a tutti i produttori di gelatina utilizzati il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato i certificati di conformità alla Farmacopea Europea che ne certificano la sicurezza d’uso

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa *flow-chart*.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

DULOXETINA VI.REL PHARMA è disponibile in una confezione da 28 capsule rigide gastroresistenti in blister PVC – PVDC/AL.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità per il prodotto integro pari a 2 anni, con le seguenti modalità di conservazione: Conservare a temperature inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall’umidità.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di DULOXETINA VI.REL PHARMA è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di DULOXETINA VI.REL PHARMA dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto DULOXETINA VI.REL PHARMA contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cymbalta è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

IV.1 Introduzione

La duloxetina è un principio attivo ben noto, con efficacia e tollerabilità consolidate.

È stata fornita una rassegna dei dati bibliografici relativi all’efficacia e alla sicurezza della duloxetina per le indicazioni terapeutiche di DULOXETINA VI.REL PHARMA:

-Trattamento del disturbo depressivo maggiore.

-Trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico.

-Trattamento del disturbo d’ansia generalizzato.

Duloxetina VI.REL PHARMA 45 mg è indicato negli adulti.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>). Questo medicinale non è idoneo all'inizio della terapia.

**Tossicologia**

Le proprietà tossico-farmacologiche della Duloxetina sono ben definite; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Gli studi di farmacocinetica e l’overview clinica basata su dati di letteratura scientifica hanno consentito di stabilire che l’efficacia di DULOXETINA VI.REL PHARMA è sovrapponibile a quella del prodotto di riferimento Cymbalta. Rispetto al profilo di sicurezza, in considerazione del diverso dosaggio, sono state introdotte delle informazioni aggiuntive negli stampati, è stato modificato il RMP ed è stata disposta una comunicazione diretta ai professionisti sanitari.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di DULOXETINA VI.REL PHARMA è ben conosciuta. DULOXETINA VI.REL PHARMA contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Cymbalta autorizzato in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto DULOXETINA VI.REL PHARMA contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Cymbalta autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di DULOXETINA VI.REL PHARMA e quelli del medicinale di riferimento Cymbalta.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

La conduzione di uno studio sul dosaggio da 60 mg per gli studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

1. Studio a digiuno

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola (60 mg), 2-periodi, crossover condotto in 32 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno (circa 10 ore), il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è proseguito per altre 4 ore dopo la somministrazione. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 60 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di duloxetina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t AUC0-12, AUC0-∞, Cmax, tmax, AUC%extr, t½. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-∞e AUC0-t cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

32 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 27 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

In totale 24 soggetti manifestavano 77 eventi avversi di entità da lieve a grave. Venivano osservati 6 effetti indesiderati gravi, 3 dopo somministrazione del medicinale test (dolore addominale, nausea, vomito) e 3 dopo somministrazione del medicinale di riferimento (2 casi di nausea, sonnolenza).

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **DULOXETINA** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 569.986 | 651.766 | 87.45 | 80.65- 95.17 |
| **AUC0-∞** | 601.608 | 680.440 | 88.41 | 81.86- 93.43 |
| **Cmax** | 35.318 | 40.314 | 87.61 | 82.82- 94.39 |

1. Studio dopo somministrazione di cibo

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola (60 mg), 2-periodi, crossover condotto in 32 volontari sani di entrambi i sessi. 30 minuti prima della somministrazione del medicinale, i volontari consumavano un pasto ad alto contenuto di grassi. il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 60 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di duloxetina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t AUC0-12, AUC0-∞, Cmax, tmax, AUC%extr, t½. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-∞e AUC0-t cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

32 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 30 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

In totale 23 soggetti manifestavano 101 eventi avversi di entità da lieve a grave. Venivano osservati 2 eventi effetti indesiderati gravi, uno dopo la somministrazione del medicinale test (vomito) e uno dopo la somministrazione di medicinale di riferimento (mal di testa).

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **DULOXETINA** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 624.393 | 618.787 | 100.91 | 95.44- 106.68 |
| **AUC0-∞** | 643.942 | 638.964 | 100.78 | 95.39- 106.47 |
| **Cmax** | 39.128 | 39.543 | 98.95 | 91.67- 106.81 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati di entrambi studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

I risultati degli studi di bioequivalenza condotti con il dosaggio da 60 mg possono essere estrapolati al dosaggio da 45 mg, essendo soddisfatti tutti i requisiti di cui alla linea guida CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr, paragrafo 4.1.6.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Duloxetina Vi.Rel Pharma è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di DULOXETINA VI.REL PHARMA.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Importanti rischi identificati | * Rischi Epatici * Suicidalità * Iperglicemia * Sindrome di Stevens-Johnson * Sanguinamento del tratto gastrointestinale |
| Importanti rischi potenziali | * Eventi cardiovascolari compresi quelli con uso concomitante di FANS (incluso infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, Ictus) * Insufficienza renale |
| Informazioni mancanti | * Dati prospettici sui potenziali rischi di esposizione a   Duloxetina durante la gravidanza   * Uso di Duloxetina 120 mg nei pazienti anziani |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza. Oltre alle misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto per DULOXETINA VI.REL PHARMA, così come notificato in sede di rilascio dell'AIC da parte di AIFA, è stato previsto l'inserimento dell’ uso off label tra i safety concerns e la presentazione di una DHPC come misura addizionale di minimizzazione del rischio trattandosi del primo medicinale a base di duloxetina a questo dosaggio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di DULOXETINA VI.REL PHARMA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche. Il rapporto beneficio/rischio di DULOXETINA VI.REL PHARMA è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di DULOXETINA VI.REL PHARMA è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Gli studi di bioequivalenza e i relativi risultati confermano che DULOXETINA VI.REL PHARMA e il medicinale di riferimento Cymbalta sono bioequivalenti e che i risultati possono essere estrapolati anche al dosaggio da 45 mg.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).