

## DETERMINAZIONE 9 Luglio 2007

Modifica degli stampati di specialita' medicinali contenenti citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e venlafaxina. (GU n. 163 del 16-7-2007 )

IL DIRIGENTE dell'ufficio di farmacovigilanza

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il regolamento di organizzazione, di amministrazione, dell'ordinamento del personale dell'AIFA pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 145 del 29 giugno 2005;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

Visto il decreto legislativo 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Visto il parere formulato dal Pharmacovigilance Working Party dell'EMA (Agenzia europea dei medicinali ) ad ottobre 2005 riguardante il comportamento suicidario e i sintomi da sospensione per gli antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina;

Visto il parere formulato dal Pharmacovigilance Working Party dell'EMA (Agenzia europea dei medicinali ) a giugno 2007 riguardante il comportamento suicidario per tutti i farmaci antidepressivi;

Visto il parere della sottocommissione di farmacovigilanza reso nella seduta del 11 giugno 2007;

Visto il parere della Commissione tecnico scientifica dell'AIFA reso nella seduta 12/13 giugno 2007;

Ritenuto a tutela della salute pubblica dover provvedere a modificare gli stampati delle specialita' medicinali contenenti i principi attivi: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e venlafaxina;

Determina:

### Art. 1.

1. E' fatto obbligo a tutte le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di specialita' medicinali, autorizzate con procedura di autorizzazione di tipo nazionale, contenenti i principi attivi: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e venlafaxina di integrare gli stampati secondo quanto indicato nell'allegato 1 che costituisce parte della presente

determina.

2. Le modifiche di cui al comma 1 che costituiscono parte del decreto di autorizzazione rilasciato per ciascuna specialita' medicinale, dovranno essere apportate immediatamente per il riassunto delle caratteristiche del prodotto e per il foglio illustrativo entro centoventi giorni dall'entrata in vigore della presente determina.

3. Trascorso il termine di cui al comma 2 riferito alle specialita' medicinali contenenti i principi attivi elencati nell'allegato I, non potranno piu' essere dispensate al pubblico confezioni che non rechino le modifiche indicate dalla presente determinazione. Pertanto, entro la scadenza del termine indicato dal comma 2, tali confezioni andranno ritirate dal commercio.

4. Gli stampati delle specialita' medicinali contenenti i principi attivi: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e venlafaxina, autorizzate con procedura nazionale successivamente alla data di entrata in vigore della presente determina, dovranno riportare anche quanto indicato nell'allegati 1 della presente determina.

La presente determina entra in vigore al quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 9 luglio 2007

Il dirigente: Venegoni

Allegato I Modifiche da introdurre nella sezione pertinente del riassunto delle caratteristiche delle specialita' medicinali a base dei principi attivi previsti dalla presente determina.

#### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

##### IDEAZIONE/COMPORTAMENTO SUICIDARIO

##### Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione e' associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiche' possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio puo' aumentare nelle prime fasi del miglioramento. Altre patologie psichiatriche per le quali [Nome di fantasia] e' prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche. Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a

rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo. La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero 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.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria L'uso di [Nome di fantasia] è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile, generalmente associate ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppino questi sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso. 4.8 Effetti indesiderati Rari: ideazione/Comportamento suicidario (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Irrequietezza psicomotoria/Acatisia (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Reazioni da sospensione 4.2 Posologia e modo di somministrazione Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con [Nome di fantasia] la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e sezione 4.8 "Effetti indesiderati"). Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale. 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego. Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere sezione 4.8 "Effetti indesiderati"). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel "x % (stima dell'incidenza percentuale osservata di sintomi da sospensione)" dei pazienti in trattamento con [Nome di fantasia], in confronto al "x % (stima dell'incidenza percentuale osservata di sintomi da sospensione)" dei pazienti trattati con placebo. Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose. Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione

di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente, l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di [Nome di fantasia] quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento, sezione 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

4.8 Effetti indesiderati Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento L'interruzione del trattamento con [Nome di fantasia] (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con [Nome di fantasia], vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere sezione 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

#### DETERMINAZIONE 9 Luglio 2007

Modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti ademetionina amitriptilina, dosulepina, desipramina, imipramina, iperico, maprotilina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, oxitriptano, reboxetina, tranilcipromina, trazodone, trimipramina. (GU n. 163 del 16-7-2007)

#### IL DIRIGENTE dell'ufficio di farmacovigilanza

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13

dell'art. 48 sopra citato;

Visto il regolamento di organizzazione, di amministrazione, dell'ordinamento del personale dell'AIFA pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 145 del 29 giugno 2005;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

Visto il decreto legislativo 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Visto il parere formulato dal Pharmacovigilance Working Party dell'EMA (Agenzia europea dei medicinali) a giugno 2007 riguardante il comportamento suicidario per tutti i farmaci antidepressivi;

Visto il parere della commissione tecnico scientifica dell'AIFA reso nella seduta 12/13 giugno 2007;

Ritenuto a tutela della salute pubblica dover provvedere a modificare gli stampati delle specialità medicinali contenenti i principi attivi: ademetionina amitriptilina, dosulepina, desipramina, imipramina, iperico, maprotilina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, oxitriptano, reboxetina, tranilcipromina, trazodone, trimipramina;

Determina:

#### Art. 1.

1. E' fatto obbligo a tutte le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, autorizzate con procedura di autorizzazione di tipo nazionale, contenenti i principi attivi: ademetionina amitriptilina, dosulepina, desipramina, imipramina, iperico, maprotilina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, oxitriptano, reboxetina, tranilcipromina, trazodone, trimipramina, di integrare gli stampati secondo quanto indicato nell'allegato 1 che costituisce parte della presente determina.

2. Le modifiche di cui al comma 1 che costituiscono parte del decreto di autorizzazione rilasciato per ciascuna specialità medicinale, dovranno essere apportate immediatamente per il riassunto delle caratteristiche del prodotto e per il foglio illustrativo entro centoventi giorni dall'entrata in vigore della presente determina per le specialità medicinali contenenti i principi attivi elencati.

3. Trascorso il termine di cui al comma 2 riferito alle specialità medicinali contenenti i principi attivi elencati nell'allegato 1, non potranno più essere dispensate al pubblico confezioni che non rechino le modifiche indicate dalla presente determinazione. Pertanto, entro la scadenza del termine indicato dal comma 2, tali confezioni andranno ritirate dal commercio.

4. Gli stampati delle specialità medicinali contenenti i principi attivi: ademetionina amitriptilina, dosulepina, desipramina, imipramina, iperico, maprotilina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, oxitriptano, reboxetina, tranilcipromina, trazodone, trimipramina, autorizzate con procedura nazionale successivamente

alla data di entrata in vigore della presente determina, dovranno riportare anche quanto indicato nell'allegati I della presente determinazione.

La presente determinazione entra in vigore al quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 9 luglio 2007

Il dirigente: Venegoni

Allegato 1 Modifiche da introdurre nella sezione pertinente del riassunto delle caratteristiche delle specialita' medicinali a base dei principi attivi previsti dalla presente determina. 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego IDEAZIONE/COMPORTAMENTO SUICIDARIO Suicidio/Ideazione suicidaria La depressione e' associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiche' possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio puo' aumentare nelle prime fasi del miglioramento. Altre patologie psichiatriche per le quali [Nome di fantasia] e' prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche. Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di eta' inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo. La terapia farmacologia con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessita' 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. 4.8 Effetti indesiderati Rari: ideazione/Comportamento suicidario (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).