

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dulsevia 30 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά
Dulsevia 60 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο περιέχει 30 mg ντουλοξετίνης (ως υδροχλωρική ντουλοξετίνη).

Κάθε σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο περιέχει 60 mg ντουλοξετίνης (ως υδροχλωρική ντουλοξετίνη).

Έκδοχο με γνωστή δράση: σακχαρόζη.

Κάθε σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο 30 mg περιέχει έως 43 mg σακχαρόζης.

Κάθε σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο 60 mg περιέχει έως 87 mg σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό καψάκιο, σκληρό

30 mg: Λευκά έως υπόλευκα σφαιρίδια σε ένα σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 3 (μέσο μήκος: 15,9 mm). Το σώμα του καψακίου είναι λευκού χρώματος και το κάλυμμα είναι χρώματος μπλε σκούρου. Το σώμα του καψακίου είναι τυπωμένο με την ένδειξη '30' με μαύρο χρώμα.

60 mg: Λευκά έως υπόλευκα σφαιρίδια σε ένα σκληρό καψάκιο ζελατίνης μεγέθους 1 (μέσο μήκος: 19,4 mm). Το σώμα του καψακίου είναι κιτρινωπού πράσινου χρώματος και το κάλυμμα είναι χρώματος μπλε σκούρου. Το σώμα του καψακίου είναι τυπωμένο με την ένδειξη '60' με μαύρο χρώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.

Θεραπεία του διαβητικού περιφερικού νευροπαθητικού άλγους.

Θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής.

Το Dulsevia ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες.

Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Μείζων καταθλιπτική διαταραχή

Η δόση έναρξης και η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 60 mg μία φορά την ημέρα με ή χωρίς τροφή. Δοσολογίες άνω των 60 mg μία φορά την ημέρα, έως την μέγιστη δόση των 120 mg την ημέρα έχουν αξιολογηθεί ως προς την ασφάλεια σε κλινικές δοκιμές. Εντούτοις, δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις που να υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική συνιστώμενη δόση μπορεί να ωφεληθούν από τις αυξήσεις της δόσης.

Συνήθως, θεραπευτική ανταπόκριση παρατηρείται μετά από 2-4 εβδομάδες αγωγής.

Μετά τη σταθεροποίηση της αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας για αρκετούς μήνες, ώστε να αποφευχθεί η υποτροπή. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ντουλοξετίνη, και έχουν ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης, θα μπορούσε να εξετασθεί το ενδεχόμενο περαιτέρω μακροχρόνιας θεραπείας με δόσεις από 60 έως 120 mg/ημέρα.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή είναι 30 mg μία φορά την ημέρα με ή χωρίς τροφή. Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση η δόση πρέπει να αυξάνεται στα 60 mg, που είναι η συνήθης δόση συντήρησης στους περισσότερους ασθενείς.

Σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή με συννοσηρότητα, η δόση έναρξης και συντήρησης είναι 60 mg μία φορά την ημέρα (παρακαλείσθε να δείτε επίσης τη συνιστώμενη πιο πάνω δοσολογία).

Δόσεις έως και 120 mg την ημέρα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές και έχουν αξιολογηθεί ως προς την ασφάλεια σε κλινικές δοκιμές. Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 60 mg, πρέπει επομένως να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης έως τα 90 mg ή τα 120 mg. Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να βασίζονται στην κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα.

Μετά την σταθεροποίηση της ανταπόκρισης, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας για αρκετούς μήνες, ώστε να αποφευχθεί η υποτροπή.

Διαβητικό περιφερικό νευροπαθητικό άλγος

Η δόση έναρξης και η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 60 mg την ημέρα με ή χωρίς τροφή. Δοσολογίες άνω των 60 mg μία φορά την ημέρα, έως τη μέγιστη δόση των 120 mg την ημέρα χορηγούμενα σε ίσες δόσεις, έχουν αξιολογηθεί ως προς την ασφάλεια σε κλινικές δοκιμές. Οι συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα εμφανίζουν μεγάλη διατομική μεταβλητότητα (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, ορισμένοι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα 60 mg την ημέρα μπορεί να ωφεληθούν από μία μεγαλύτερη δόση.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία πρέπει να αξιολογείται μετά από 2 μήνες. Σε ασθενείς με ανεπαρκή αρχική ανταπόκριση, επιπρόσθετη ανταπόκριση μετά από αυτό το διάστημα είναι απίθανη.

Το θεραπευτικό όφελος πρέπει να επαναξιολογείται τακτικά (τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς με μόνο κριτήριο την ηλικία τους. Εντούτοις, όπως και με κάθε φάρμακο, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία των ηλικιωμένων, ιδιαίτερα με Dulsevnia 120 mg την ημέρα για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ή τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, για τις οποίες τα δεδομένα είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Dulsevnia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που οδηγεί σε ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 80 ml/min). Το Dulsevia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ντουλοξετίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών για τη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής για λόγους ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης για τη θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 7–17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης για τη θεραπεία του διαβητικού περιφερικού νευροπαθητικού πόνου δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Διακοπή της θεραπείας

Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται. Όταν η θεραπεία με Dulsevia διακόπτεται η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά για διάστημα τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν εμφανισθούν μη-ανεκτά συμπτώματα μετά τη μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιστροφής στην προηγούμενη δόση. Έπειτα, ο γιατρός μπορεί να συνεχίσει ελαττώνοντας τη δόση, αλλά πιο σταδιακά.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη χρήση του Dulsevia με μη-εκλεκτικούς, μη-αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAOIs) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική νόσος που οδηγεί σε ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Dulsevia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη ή ενοξασίνη (δηλαδή ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2) καθώς ο συνδυασμός επιφέρει αυξήσεις στις συγκεντρώσεις ντουλοξετίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έναρξη θεραπείας με Dulsevia αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση που θα μπορούσε να εκθέσει τους ασθενείς σε ενδεχόμενο κίνδυνο υπερτασικής κρίσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μανία και επιληπτικές κρίσεις

Το Dulsevia πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας ή με διάγνωση διπολικής διαταραχής, και/ή επιληπτικών κρίσεων.

Μυδρίαση

Η μυδρίαση έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με την ντουλοξετίνη, επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Dulsevia σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, ή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός

Η ντουλοξετίνη έχει συσχετισθεί με μία αύξηση της αρτηριακής πίεσης και με κλινικά σημαντική υπέρταση σε μερικούς ασθενείς. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στη νοραδρενεργική δράση της ντουλοξετίνης. Περιστατικά υπερτασικών κρίσεων έχουν αναφερθεί με ντουλοξετίνη, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση. Επομένως, σε ασθενείς με γνωστή υπέρταση και/ή άλλη καρδιακή νόσο, συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ειδικά κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η ντουλοξετίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς των οποίων οι καταστάσεις θα μπορούσαν να επιδεινωθούν από μία αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή της αρτηριακής πίεσης. Προσοχή απαιτείται επίσης όταν η ντουλοξετίνη χρησιμοποιείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό της (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς που εμφανίζουν μία διαρκή αύξηση της αρτηριακής πίεσης ενόσω λαμβάνουν ντουλοξετίνη πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο είτε μείωσης της δόσης ή σταδιακής διακοπής της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με μη-ελεγχόμενη υπέρταση δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με ντουλοξετίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Αυξημένες συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3. Για πληροφορίες για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.2.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, το σύνδρομο σεροτονίνης, μια κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή, ενδέχεται να εμφανισθεί κατά τη θεραπεία με ντουλοξετίνη, ιδιαίτερα κατά τη συγχορήγηση με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, SNRIs, των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών ή των τριπτανών), με παράγοντες που επιδρούν στο μεταβολισμό της σεροτονίνης, όπως οι MAOIs, ή με αντιψυχωτικά ή άλλους ντοπαμινεργικούς ανταγωνιστές που ενδέχεται να επηρεάσουν τα συστήματα σεροτονινεργικών νευροδιαβιβαστών (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στη νοητική κατάσταση (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κόμα), διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθής πίεση αίματος, υπερθερμία), νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. υπεραντανεκλαστικότητα, έλλειψη συντονισμού) και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετος, διάρροια).

Αν η ταυτόχρονη θεραπεία της ντουλοξετίνης με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τα συστήματα σεροτονινεργικών και/ή ντοπαμινεργικών νευροδιαβιβαστών κρίνεται κλινικά απαραίτητη, συστήνεται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας και των αυξήσεων της δόσης.

Βαλσαμόχορτο (St John's wort)

Ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να είναι πιο συχνές κατά τη συγχορήγηση του Dulsevia με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's wort/Hypericum perforatum).

Αυτοκτονία

Μείζον Καταθλιπτική Διαταραχή και Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή: Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας ή περισσότερων, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί τέτοια βελτίωση. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις, για τις οποίες συνταγογραφείται το Dulsevia, μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για το λόγο αυτό οι ίδιες προφυλάξεις που λαμβάνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή πρέπει να λαμβάνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς, και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετά-ανάλυση κλινικών δοκιμών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, αντικαταθλιπτικών φαρμακευτικών προϊόντων σε ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 25 ετών.

Περιπτώσεις αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της (βλ. παράγραφο 4.8).

Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και οι περιθάλποντές τους) πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος

Όπως συμβαίνει με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με παρόμοια φαρμακολογική δράση (αντικαταθλιπτικά), μεμονωμένα περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της. Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για την αυτοκτονικότητα στην κατάθλιψη, βλ. πιο πάνω. Οι γιατροί πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να αναφέρουν οποιοσδήποτε σκέψεις και συναισθήματα δυσφορίας οποιαδήποτε στιγμή.

Χρήση σε παιδιά και έφηβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών

Το Dulsevia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιθετική συμπεριφορά και οργή), παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δοκιμές μεταξύ παιδιών και εφήβων που έλαβαν αγωγή με αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Εάν παρόλα αυτά, βάσει κλινικής ανάγκης, ληφθεί απόφαση χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας από μακροχρόνια χρήση σε παιδιά και έφηβους αναφορικά με τη σωματική ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιμορραγία

Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγικών διαταραχών, όπως εκχυμώσεις, πορφύρα και γαστρεντερική αιμορραγία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης (SNRIs), περιλαμβανομένης της ντουλοξετίνης. Η ντουλοξετίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά και/ή φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστή επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ)), και σε ασθενείς με γνωστή αιμορραγική διάθεση.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία έχει αναφερθεί όταν χορηγείται ντουλοξετίνη, περιλαμβανομένων των περιπτώσεων με νάτριο ορού μικρότερο των 110 mmol/l. Η υπονατριαιμία ενδέχεται να οφείλεται σε σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Η πλειοψηφία των περιστατικών υπονατριαιμίας αναφέρθηκαν σε ηλικιωμένους, ιδιαίτερα συνδυαζόμενη με πρόσφατο ιστορικό, ή κατάσταση που προδιαθέτει σε διαταραχή του ισοζυγίου υγρών. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπονατριαιμίας, όπως οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με κίρρωση ήπατος, ή οι αφυδατωμένοι ασθενείς ή αυτοί που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.

Διακοπή της θεραπείας

Συμπτώματα απόσυρσης είναι συχνά όταν διακόπτεται η θεραπεία, ιδιαίτερος όταν η διακοπή είναι απότομη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές δοκιμές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την απότομη διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν περίπου στο 45% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και στο 23% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης που παρατηρείται με τους SSRIs και SRNIs μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες περιλαμβανομένης της διάρκειας και της δόσης της θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται στην παράγραφο 4.8. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι ήπια έως μετρίως σοβαρά, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς ενδέχεται να είναι σοβαρής έντασης. Συνήθως εμφανίζονται εντός των πρώτων μερικών ημερών από τη διακοπή της θεραπείας, αλλά έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που εκ παραδρομή παρέλειψαν μία δόση. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι αυτοπεριοριζόμενα και συνήθως παρέρχονται εντός 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένα άτομα μπορεί να είναι παρατεταμένα (2-3 μήνες ή περισσότερο). Επομένως συνιστάται η σταδιακή μείωση της ντουλοξετίνης κατά τη διακοπή της θεραπείας για ένα διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση 120 mg ντουλοξετίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και γενικευμένη αγχώδη διαταραχή είναι περιορισμένα. Επομένως, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων με τη μέγιστη δοσολογία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της ντουλοξετίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, που χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από αδυναμία του ασθενή να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας. Στους ασθενείς που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ντουλοξετίνη

Η ντουλοξετίνη διατίθεται με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες σε αρκετές ενδείξεις (για τη θεραπεία του διαβητικού νευροπαθητικού άλγους, για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή,

για τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και για την ακράτεια ούρων από προσπάθεια). Η χρήση περισσότερων του ενός από αυτά τα προϊόντα ταυτόχρονα πρέπει να αποφεύγεται.

Ηπατίτιδα/αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Περιστατικά ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων σημαντικών αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (>10 πλάσιες των φυσιολογικών τιμών), ηπατίτιδας και ίκτερου έχουν αναφερθεί με τη ντουλοξετίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα αυτών εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας. Η μορφή της ηπατικής βλάβης ήταν κυρίως ηπατοκυτταρική. Η ντουλοξετίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs/SNRIs.

Σακχαρόζη

Το Dulsevnia περιέχει σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs): Λόγω του κινδύνου του συνδρόμου σεροτονίνης, η ντουλοξετίνη δεν πρέπει να συγχωρηγείται με μη-εκλεκτικούς μη-αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs), ή εντός τουλάχιστον 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με έναν MAOI. Με βάση το χρόνο ημίσειας ζωής της ντουλοξετίνης, πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 5 ημέρες από τη διακοπή του Dulsevnia πριν την έναρξη της θεραπείας με έναν MAOI (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχωρήγηση του Dulsevnia με εκλεκτικούς, αναστρέψιμους αναστολείς MAO, όπως η μοκλοβεμίδη, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος μη εκλεκτικός αναστολέας MAO και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με Dulsevnia (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP1A2: Επειδή το CYP1A2 εμπλέκεται στο μεταβολισμό της ντουλοξετίνης, η συγχωρήγηση της ντουλοξετίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 είναι πιθανό να επιφέρει αυξημένες συγκεντρώσεις ντουλοξετίνης. Η φλουβοξαμίνη (100 mg μία φορά την ημέρα), ένας ισχυρός αναστολέας του CYP1A2, μείωσε τη φαινομενική κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα περίπου κατά 77% και προκάλεσε 6-πλάσια αύξηση της AUC_{0-t}. Επομένως, το Dulsevnia δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2, όπως η φλουβοξαμίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ: Ο κίνδυνος χορήγησης της ντουλοξετίνης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ, εκτός των περιπτώσεων που περιγράφονται στην παρούσα παράγραφο, δεν έχει συστηματικά αξιολογηθεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν το Dulsevnia λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα ή ουσίες, περιλαμβανομένου του οίνοπνεύματος και των κατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. βενζοδιαζεπίνες, μορφινομιμητικά, αντιψυχωτικά, φαινοβαρβιτάλη, κατασταλτικά αντίισταμινικά).

Σεροτονινεργικοί παράγοντες: Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης σε ασθενείς που λάμβαναν SSRIs/SNRIs συγχρόνως με σεροτονινεργικούς παράγοντες. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης του Dulsevia με σεροτονινεργικούς παράγοντες, όπως SSRIs, SNRIs, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως χλωριμπραμίνη ή αμιτριπτυλίνη, αναστολείς MAO, όπως μοκλοβεμίδη ή λινεζολίδη, βαλσαμόχορτο (St John's wort/Hypericum perforatum) ή τριπτάνες, τραμαδόλη, πεθιδίνη και τρυπτοφάνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της ντουλοξετίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της θεοφυλλίνης, ενός υποστρώματος του CYP1A2, δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη συγχορήγηση με ντουλοξετίνη (60 mg δύο φορές την ημέρα).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6: Η ντουλοξετίνη είναι ένας μετρίως ισχυρός αναστολέας του CYP2D6. Όταν η ντουλοξετίνη χορηγήθηκε σε δόση 60 mg δύο φορές την ημέρα με μία εφάπαξ δόση δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος του CYP2D6, η AUC της δεσιπραμίνης τριπλασιάστηκε. Η συγχορήγηση της ντουλοξετίνης (40 mg δύο φορές την ημέρα) αυξάνει την AUC της τολτεροδίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (2 mg δύο φορές την ημέρα) κατά 71%, αλλά δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του 5-υδροξυ ενεργού μεταβολίτη της και δεν συνιστάται δοσολογική προσαρμογή. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Dulsevia με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 (ρισπεριδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs], όπως νορτριπτυλίνη, αμιτριπτυλίνη και ιμιπραμίνη), ειδικά αν έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (όπως φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη και μετοπρολόλη).

Από στόματος αντισυλληπτικά και άλλοι στεροειδείς παράγοντες: Τα αποτελέσματα *in vitro* μελετών αποδεικνύουν ότι η ντουλοξετίνη δεν επάγει την καταλυτική δραστηριότητα του CYP3A. Ειδικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων *in vivo* δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες: Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ντουλοξετίνης με από στόματος αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες εξαιτίας του δυνητικά αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας που αποδίδεται σε φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί αυξήσεις στις τιμές της INR σε ασθενείς όταν τους συγχορηγήθηκε ντουλοξετίνη με βαρφαρίνη. Εντούτοις, η ταυτόχρονη χορήγηση ντουλοξετίνης με βαρφαρίνη σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, σε υγιείς εθελοντές, ως μέρος μίας κλινικής φαρμακολογικής μελέτης, δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή της INR από την αρχική τιμή ή της φαρμακοκινητικής της R- ή της S-βαρφαρίνης.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη ντουλοξετίνη

Αντιόξινα και H2-ανταγωνιστές: Η συγχορήγηση της ντουλοξετίνης με αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο και μαγνήσιο ή με τη φαμοτιδίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στο ρυθμό ή την έκταση της απορρόφησης της ντουλοξετίνης μετά τη χορήγηση μίας δόσης 40 mg από στόματος.

Επαγωγείς του CYP1A2: Φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε πληθυσμούς ασθενών έχουν δείξει ότι οι καπνιστές έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ντουλοξετίνης στο πλάσμα κατά περίπου 50% συγκριτικά με μη-καπνιστές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα, η ντουλοξετίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ανδρική γονιμότητα, και επιδράσεις στις γυναίκες ήταν μόνο εμφανείς σε δόσεις που προκάλεσαν μητρική τοξικότητα.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης ντουλοξετίνης (AUC) χαμηλότερα των μεγίστων επιπέδων της κλινικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης δεν υποδηλώνουν συνολικό αυξημένο κίνδυνο μείζονος συγγενούς δυσπλασίας (μία από τις ΗΠΑ συμπεριλάμβανε 2.500 που εκτέθηκαν σε ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και μία από την ΕΕ συμπεριλάμβανε 1.500 που εκτέθηκαν σε ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου). Η ανάλυση για συγκεκριμένες δυσπλασίες, όπως καρδιακές δυσπλασίες, δείχνει ασαφή αποτελέσματα. Στη μελέτη της ΕΕ, η έκθεση της μητέρας στη ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια της προχωρημένης εγκυμοσύνης (οποιαδήποτε στιγμή από την ηλικία κύησης των 20 εβδομάδων έως τον τοκετό) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (λιγότερο από 2 φορές, που αντιστοιχεί σε περίπου 6 επιπλέον πρόωρες γεννήσεις ανά 100 γυναίκες που έλαβαν ντουλοξετίνη σε προχωρημένη εγκυμοσύνη). Η πλειοψηφία εμφανίστηκε μεταξύ της 35ης και 36ης εβδομάδας κύησης. Αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη των ΗΠΑ.

Τα δεδομένα παρατήρησης των ΗΠΑ απέδειξαν αυξημένο κίνδυνο (λιγότερο από διπλάσιο) για αιμορραγία μετά τον τοκετό μετά από έκθεση σε ντουλοξετίνη εντός του τελευταίου μήνα πριν τη γέννηση του νεογνού.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το τέλος της, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της επιμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στα νεογνά (PPHN). Παρόλο που καμία μελέτη δεν έχει μελετήσει τη σχέση της PPHN με τη θεραπεία με αναστολείς της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης (SNRIs), δεν μπορεί να αποκλειστεί αυτός ο δυνητικός κίνδυνος από τη χορήγηση της ντουλοξετίνης, λαμβάνοντας υπόψη το σχετικό μηχανισμό δράσης (αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

Όπως συμβαίνει με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπτώματα απόσυρσης ενδέχεται να εμφανισθούν στο νεογνό μετά τη χορήγηση ντουλοξετίνης στη μητέρα κατά την κύηση κοντά στον τοκετό. Τα συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται με ντουλοξετίνη μπορεί να περιλαμβάνουν υποτονία, τρόμο, εκνευρισμό, προβλήματα σίτισης, αναπνευστική δυσχέρεια και επιληπτικές κρίσεις. Η πλειοψηφία των περιστατικών έχουν συμβεί είτε κατά τον τοκετό ή εντός λίγων ημερών από τον τοκετό.

Το Dulsevia πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση μόνον εάν το ενδεχόμενο όφελος (για τη μητέρα) δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες πρέπει να συμβουλευόνται να ενημερώνουν τον γιατρό τους σε περίπτωση εγκυμοσύνης, ή αν προτίθενται να μείνουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Η ντουλοξετίνη απεκκρίνεται ελάχιστα στο μητρικό γάλα βάσει μίας μελέτης 6 γαλουχουσών ασθενών, οι οποίες δεν θήλαζαν τα παιδιά τους. Η εκτιμώμενη ημερήσια δόση στα βρέφη σε mg/kg είναι περίπου 0,14% της μητρικής δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Καθώς η ασφάλεια της ντουλοξετίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή, η χρήση του Dulsevia κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Dulsevia ενδέχεται να σχετίζεται με την εμφάνιση καταστολής και ζάλης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες, όπως οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων εάν παρουσιάσουν καταστολή ή ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, ξηροστομία, υπνηλία, και ζάλη. Εντούτοις, η πλειονότητα των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας, εμφανίζονταν συνήθως νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας, και οι περισσότερες είχαν την τάση να υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

β. Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και αναφορές από κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>				
		Λαρυγγίτιδα		
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>				
			Αναφυλακτική αντίδραση Διαταραχή υπερευαισθησίας	
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>				
			Υποθυρεοειδισμός	
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>				
	Μειωμένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία (αναφέρθηκε ειδικά σε διαβητικούς ασθενείς)	Αφυδάτωση Υπονατρίαμια SIADH ⁶	
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>				
	Αϋπνία Διέγερση Γενετήσια ορμή μειωμένη Άγχος Μη φυσιολογικός οργανισμός Μη φυσιολογικά όνειρα	Αυτοκτονικός Ιδεασμός ^{5,7} Διαταραχή ύπνου Τριγμοί των οδόντων Αποπροσανατολισμός Απάθεια	Αυτοκτονική συμπεριφορά ^{5,7} Μανία Ψευδαισθήσεις Επιθετικότητα και οργή ⁴	
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>				

Κεφαλαλγία Υπνηλία	Ζάλη Λήθαργος Τρόμος Παραίσθησία	Μυόκλωνος Ακαθυσία ⁷ Νευρική Διαταραχή στην προσοχή Δυσγευσία Δυσκίνησία Σύνδρομο ανήσυχων ποδών Κακή ποιότητα ύπνου	Σύνδρομο σεροτονίνης ⁶ Σπασμοί ¹ Ψυχοκινητική ανησυχία ⁶ Εξωπυραμιδικά συμπτώματα ⁶	
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>				
	Θαμπή όραση	Μυδρίαση Οπτική δυσλειτουργία	Γλαύκωμα	
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>				
	Εμβοές ¹	Ίλιγγος Ωταλγία		
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>				
	Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία Υπερκοιλιακή αρρυθμία, κυρίως κολπική μαρμαρυγή		
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>				
	Αρτηριακή πίεση αυξημένη ³ Εξάψεις	Συγκοπή ² Υπέρταση ^{3,7} Ορθοστατική υπόταση ² Περιφερική ψυχρότητα	Υπερτασική κρίση ^{3,6}	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>				
	Χασμουρητό	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού Επίσταξη	Διάμεση πνευμονοπάθεια ¹⁰ , Ηωσινοφιλική πνευμονία ⁶	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>				
Ναυτία Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα Διάρροια Κοιλιακό άλγος Έμετος Δυσπεψία Μετεωρισμός	Αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος ⁷ Γαστρεντερίτιδα Ερυγή Γαστρίτιδα Δυσφαγία	Στοματίτιδα Αιματοχεσία Δυσσομία του στόματος Μικροσκοπική κολίτιδα ⁹	
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>				
		Ηπατίτιδα ³ Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση) Οξεία ηπατική βλάβη	Ηπατική ανεπάρκεια ⁶ Ίκτερος ⁶	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>				
	Εφίδρωση αυξημένη Εξάνθημα	Νυκτερινοί ιδρώτες Κνίδωση	Σύνδρομο Stevens- Johnson ⁶	Δερματική αγγειίτιδα

		Δερματίτιδα από επαφή Κρύος ιδρώτας Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας Αυξημένη τάση εκχυμώσεων	Αγγειονευρωτικό οίδημα ⁶	
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>				
	Μυοσκελετικός πόνος Μυϊκός σπασμός	Μυϊκό σφίξιμο Μυϊκές δεσμιδώσεις	Τρισμός	
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>				
	Δυσουρία Συχνουρία	Κατακράτηση ούρων Δυσκολία στην ούρηση Νυκτουρία Πολυουρία Μειωμένη ροή των ούρων	Μη φυσιολογική οσμή ούρων	
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>				
	Στυτική δυσλειτουργία Διαταραχές εκσπερμάτισης Καθυστερημένη εκσπερμάτιση	Γυναικολογική αιμορραγία Διαταραχές εμμήνου ρύσης Σεξουαλική δυσλειτουργία Άλγος όρχεων	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης Γαλακτόρροια Υπερπρολακτιναμία Αιμορραγία μετά τον τοκετό ⁶	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Πτώσεις ⁸ Κόπωση	Θωρακικό άλγος ⁷ Αίσθηση μη-φυσιολογική Αίσθηση ψυχρού Δίψα Ρίγη Αίσθημα κακουχίας Αίσθηση θερμού Διαταραχές στη βάδιση		
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>				
	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος αυξημένο Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη Κάλιο αίματος αυξημένο	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη	

¹ Περιστατικά σπασμών και εμβοών έχουν αναφερθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

² Περιστατικά ορθοστατικής υπότασης και συγκοπής έχουν αναφερθεί ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας.

³ Βλ. παράγραφο 4.4

⁴ Περιστατικά επιθετικότητας και οργής έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

⁵ Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουλοξετίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)

⁶ Εκτιμώμενη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Δεν παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

⁷ Δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το εικονικό φάρμακο.

⁸ Οι πτώσεις ήταν πιο συχνές στους ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών).

⁹ Εκτιμώμενη συχνότητα βασισμένη σε συνολικά δεδομένα κλινικών δοκιμών.

¹⁰ Εκτιμώμενη συχνότητα βάσει των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών.

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η διακοπή της ντουλοξετίνης (ιδιαίτερος όταν γίνεται απότομα) συχνά οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης παραισθησίας ή αισθήματος προσομοιάζοντος με ηλεκτροπληξία, ιδιαίτερα στο κεφάλι), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης αϋπνίας και έντονων ονείρων), κόπωση, υπνηλία, διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, κεφαλαλγία, μυαλγία, ευερεθιστότητα, διάρροια, υπερβολική εφίδρωση και ίλιγγος είναι οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γενικά, για τους SSRI και SNRI, τα συμβάματα αυτά είναι ήπια έως μέτριας βαρύτητας και αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Ως εκ τούτου, συνιστάται όταν η θεραπεία με ντουλοξετίνη δεν κρίνεται πλέον αναγκαία, να πραγματοποιείται η σταδιακή διακοπή της θεραπείας με μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στην οξεία φάση διάρκειας 12 εβδομάδων τριών κλινικών δοκιμών με ντουλοξετίνη σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος, μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο αίμα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ντουλοξετίνη. Η HbA1c ήταν σταθερή και στους υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη και στους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο ασθενείς. Στη φάση επέκτασης αυτών των μελετών, που διήρκεσε έως και 52 εβδομάδες, υπήρχε μία αύξηση στην HbA1c και στις δύο θεραπευτικές ομάδες, της ντουλοξετίνης και της συνήθους ιατρικής φροντίδας, αλλά η μέση αύξηση ήταν μεγαλύτερη κατά 0,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη. Επίσης υπήρξε μία μικρή αύξηση στη γλυκόζη νηστείας στο αίμα και στην ολική χοληστερόλη στους ασθενείς υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη ενώ οι εργαστηριακές αυτές μετρήσεις έδειξαν μία μικρή μείωση στην ομάδα της συνήθους ιατρικής φροντίδας.

Το διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό QT-διάστημα στους ασθενείς υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη δεν διέφερε από εκείνο που παρατηρήθηκε στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις των QT, PR, QRS, ή QTcB, μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη και εκείνων υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 509 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και 241 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη σε κλινικές δοκιμές. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της ντουλοξετίνης σε παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Συνολικά 467 παιδιατρικοί ασθενείς, που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε ντουλοξετίνη σε κλινικές δοκιμές, παρουσίασαν κατά μέσο όρο 0,1 kg μείωση σωματικού βάρους στις 10 εβδομάδες σε σύγκριση με μέση αύξηση 0,9 kg σε 353 ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια της 4- έως 6-μηνιαίας περιόδου επέκτασης, οι

ασθενείς κατά μέσο όρο έτειναν προς την ανάκτηση της αναμενόμενης εκατοστιαίας αρχικής τιμής του σωματικού τους βάρους βάσει δεδομένων πληθυσμού αντίστοιχων σε ηλικία και φύλο ατόμων.

Σε μελέτες διάρκειας έως και 9 μηνών μία συνολική μέση εκατοστιαία μείωση του ύψους κατά 1% (μείωση 2% σε παιδιά (7-11 ετών) και αύξηση 0,3% σε εφήβους (12-17 ετών)) παρατηρήθηκε τους παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με δόσεις ντουλοξετίνης 5.400 mg. Έχουν συμβεί κάποιοι θάνατοι, κυρίως με συνδυασμένη υπερδοσολογία, αλλά επίσης και μόνο με ντουλοξετίνη σε δόση περίπου 1.000 mg. Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας (με ντουλοξετίνη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα) περιλαμβάνουν υπνηλία, κώμα, σύνδρομο σεροτονίνης, επιληπτικές κρίσεις, έμετο και ταχυκαρδία.

Δεν είναι γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη ντουλοξετίνη αλλά εάν επακολουθήσει σύνδρομο σεροτονίνης, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ειδικής θεραπείας (όπως με κυπροεπταδίνη και/ή έλεγχος θερμοκρασίας σώματος). Πρέπει να εξασφαλισθεί ελεύθερος αεραγωγός. Συνιστάται η παρακολούθηση των καρδιακών λειτουργιών και των ζωτικών σημείων, όπως επίσης και η λήψη των κατάλληλων συμπτωματικών και υποστηρικτικών μέτρων. Η πλήση στομάχου μπορεί να ενδείκνυται εάν εφαρμοσθεί σύντομα μετά τη λήψη ή σε συμπτωματικούς ασθενείς. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στον περιορισμό της απορρόφησης. Η ντουλοξετίνη έχει μεγάλο όγκο κατανομής και η προκαλούμενη διούρηση, η αιμοπροσρόφηση, και η αφαιμαζομετάγγιση δεν αναμένεται να είναι αποδοτικές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: N06AX21

Μηχανισμός δράσης

Η ντουλοξετίνη είναι συνδυασμένος αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (5-HT) και της νοραδρεναλίνης (NA). Αναστέλλει ασθενώς την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης και δεν έχει σημαντική συγγένεια με τους ισταμινεργικούς, τους ντοπαμινεργικούς, τους χολινεργικούς και τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Η ντουλοξετίνη προκαλεί δοσο-εξαρτώμενες αυξήσεις των εξωκυττάρων επιπέδων σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου ζώων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ντουλοξετίνη επανέφερε στο φυσιολογικό επίπεδο τον ουδό του άλγους σε αρκετά προκλινικά μοντέλα νευροπαθητικού και φλεγμονώδους άλγους και εξασθένησε την

προκύπτουσα από το άλγος συμπεριφορά σε ένα πρότυπο επιμένουτος άλγους. Η ανασταλτική δράση της ντουλοξετίνης στο άλγος πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα ενίσχυσης των κατιουσών ανασταλτικών οδών του άλγους στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή: Η ντουλοξετίνη μελετήθηκε σε ένα κλινικό πρόγραμμα που περιλάμβανε 3.158 ασθενείς (1.285 άνθρωπο-έτη έκθεσης) που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV για τη μείζονα κατάθλιψη. Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης στη συνιστώμενη δόση 60 mg μία φορά την ημέρα τεκμηριώθηκε και στις τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες σταθερής δόσης οξείας φάσης σε ενήλικες περιπατητικούς ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Συνολικά, η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης έχει αποδειχθεί σε ημερήσιες δόσεις μεταξύ 60 mg και 120 mg στο σύνολο των πέντε από τις επτά τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες σταθερής δόσης οξείας φάσης σε ενήλικες περιπατητικούς ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Η ντουλοξετίνη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου όπως υπολογίστηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Κλίμακα Εκτίμησης Κατάθλιψης 17 παραγόντων του Hamilton (HAM-D) (που περιλαμβάνει ψυχικά και σωματικά συμπτώματα της κατάθλιψης). Τα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα με τη ντουλοξετίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών που συμμετείχαν στις κύριες κλινικές δοκιμές είχαν σοβαρής μορφής κατάθλιψη (HAM-D>25 κατά την έναρξη).

Σε μελέτη πρόληψης των υποτροπών, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην οξεία θεραπεία διάρκειας 12-εβδομάδων ανοιχτής-επισήμανσης ως προς τη ντουλοξετίνη 60 mg μία φορά την ημέρα, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ντουλοξετίνη 60 mg μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για επιπλέον 6- μήνες. Η ντουλοξετίνη 60 mg μία φορά την ημέρα έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,004$) στη μέτρηση της κύριας έκβασης, την πρόληψη των υποτροπών της κατάθλιψης, όπως υπολογίστηκε από το χρόνο μέχρι την υποτροπή. Η επίπτωση των υποτροπών κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας διπλά τυφλής περιόδου παρακολούθησης ήταν 17% και 29% για ασθενείς υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Κατά τη διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο θεραπεία διάρκειας 52 εβδομάδων, οι ασθενείς υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη με υποτροπιάζουσα μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) παρέμειναν ελεύθεροι συμπτωμάτων για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ($p < 0,001$) συγκριτικά με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως ανταποκριθεί στη ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης με ντουλοξετίνη (28 έως 34 εβδομάδες) σε δόσεις 60 έως 120 mg/ημέρα. Κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλά-τυφλή θεραπευτική φάση διάρκειας 52 εβδομάδων, το 14,4% των ασθενών υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη και το 33,1% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο παρουσίασαν επανεμφάνιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων τους ($p < 0,001$).

Η επίδραση 60 mg ντουλοξετίνης μία φορά την ημέρα σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη (≥ 65 ετών) έχει ειδικά εξετασθεί σε μία μελέτη η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της βαθμολογίας στην HAM-D17 για τους ασθενείς υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη συγκριτικά με εκείνους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η ανεκτικότητα 60 mg ντουλοξετίνης μία φορά την ημέρα σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε νεότερους ενήλικες. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την έκθεση ηλικιωμένων ασθενών στη μέγιστη δόση (120 mg την ημέρα) είναι περιορισμένα και έτσι, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία του πληθυσμού αυτού.

Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή: Η ντουλοξετίνη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στο σύνολο των πέντε μελετών συμπεριλαμβανομένων και των τεσσάρων τυχαιοποιημένων, διπλά-τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών οξείας φάσης καθώς και στη μελέτη πρόληψης της υποτροπής σε ενήλικους ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή.

Η ντουλοξετίνη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου όπως υπολογίστηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Κλίμακα Εκτίμησης Άγχους του Hamilton (HAM-A) και της βαθμολογίας σφαιρικής λειτουργικής έκπτωσης στην Κλίμακα Ανικανότητας Sheehan (SDS). Τα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης ήταν επίσης υψηλότερα με τη ντουλοξετίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η ντουλοξετίνη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τη βενλαφαζίνη όσον αφορά τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Κλίμακα Εκτίμησης Άγχους του Hamilton (HAM-A).

Σε μελέτη πρόληψης των υποτροπών, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην οξεία θεραπεία διάρκειας 6 μηνών ανοιχτής-επισήμανσης ως προς τη ντουλοξετίνη τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ντουλοξετίνη ή σε εικονικό φάρμακο για επιπλέον 6 μήνες. Η ντουλοξετίνη 60 mg έως 120 mg μία φορά την ημέρα έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$) στην πρόληψη των υποτροπών, όπως υπολογίστηκε από το χρόνο μέχρι την υποτροπή. Η επίπτωση των υποτροπών κατά τη διάρκεια της 6-μηνιαίας διπλά τυφλής περιόδου παρακολούθησης ήταν 14% για τη ντουλοξετίνη και 42% για το εικονικό φάρμακο.

Η αποτελεσματικότητα 30-120 mg ντουλοξετίνης (ευέλικτο δόσολογικό σχήμα) μία φορά την ημέρα σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή αξιολογήθηκε σε μελέτη η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα HAM-A για τους ασθενείς υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη έναντι των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια 30-120 mg ντουλοξετίνης μία φορά την ημέρα σε ηλικιωμένους ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε νεότερους ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την έκθεση ηλικιωμένων ασθενών στη μέγιστη δόση (120 mg την ημέρα) είναι περιορισμένα και, ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται αυτή η δόση σε ηλικιωμένο πληθυσμό.

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος: Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης ως θεραπεία του διαβητικού νευροπαθητικού άλγους τεκμηριώθηκε σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες σταθερής δόσης διάρκειας 12 εβδομάδων, σε ενήλικες (22 έως 88 ετών) που έπασχαν από διαβητικό νευροπαθητικό άλγος για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή αποκλείστηκαν από αυτές τις δοκιμές. Η μέτρηση της κύριας έκβασης ήταν η εβδομαδιαία μέση τιμή του 24-ωρου μέσου άλγους, που συλλέχθηκε από το ημερήσιο ημερολόγιο των ασθενών, στην κλίμακα Likert 11-σημείων.

Και στις δύο μελέτες, 60 mg ντουλοξετίνης μία φορά την ημέρα και 60 mg δύο φορές την ημέρα μείωσαν σημαντικά το άλγος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση σε μερικούς ασθενείς ήταν εμφανής από την πρώτη εβδομάδα θεραπείας. Η διαφορά στη μέση βελτίωση ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας με δραστικό φάρμακο δεν ήταν σημαντική. Τουλάχιστον 30% αναφερθείσα ελάττωση άλγους καταγράφηκε σε περίπου 65% των ασθενών υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη συγκριτικά με το 40% εκείνων με εικονικό φάρμακο. Οι αντίστοιχες μετρήσεις για τουλάχιστον 50% ελάττωση του άλγους ήταν 50% και 26% αντίστοιχα. Τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης (50% ή μεγαλύτερη βελτίωση ως προς το άλγος) αναλύθηκαν σύμφωνα με το εάν οι ασθενείς ένιωθαν υπνηλία ή όχι κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν υπνηλία, κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 47% των ασθενών που έλαβαν ντουλοξετίνη και στο 27% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης σε ασθενείς που παρουσίασαν υπνηλία ήταν 60% υπό ντουλοξετίνη και 30% υπό εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που δεν

εμφάνιζαν ελάττωση άλγους κατά 30% εντός 60 ημερών θεραπείας ήταν απίθανο να φθάσουν το επίπεδο αυτό κατά τη διάρκεια περαιτέρω θεραπείας.

Σε μία μη-ελεγχόμενη μακροχρόνια μελέτη ανοιχτής επισημάνσης, η ελάττωση του άλγους σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε οξεία θεραπεία διάρκειας 8- εβδομάδων με 60 mg ντουλοξετίνης μία φορά την ημέρα διατηρήθηκε για επιπλέον 6 μήνες όπως υπολογίστηκε από τη μεταβολή του μέσου 24ώρου άλγους στην κλίμακα Βραχείας Καταγραφής Πόνου/Brief Pain Inventory (BPI).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ντουλοξετίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 7 ετών. Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, παράλληλου σχεδιασμού κλινικές δοκιμές διεξήχθησαν σε 800 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.2). Οι δύο αυτές μελέτες περιελάμβαναν μία οξεία φάση διάρκειας 10 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο (φλουοξετίνη) ακολουθούμενη από 6-μηνη περίοδο επέκτασης της θεραπείας, ελεγχόμενης με ενεργό φάρμακο. Ούτε η ντουλοξετίνη (30-120 mg) ούτε το σκέλος ενεργού φαρμάκου ελέγχου (φλουοξετίνη 20-40 mg) διαφοροποιήθηκαν στατιστικά από το εικονικό φάρμακο αναφορικά με τη μεταβολή από την έναρξη έως το καταληκτικό σημείο της συνολικής βαθμολογίας στην Αναθεωρημένη Κλίμακα Μέτρησης Παιδικής Κατάθλιψης (CDRS-R). Η διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που λάμβαναν ντουλοξετίνη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν φλουοξετίνη, κυρίως λόγω της ναυτίας. Κατά τη διάρκεια της οξείας θεραπευτικής φάσης διάρκειας 10 εβδομάδων, αναφέρθηκαν συμβάματα αυτοκτονικής συμπεριφοράς (ντουλοξετίνη 0/333 [0%], φλουοξετίνη 2/225 [0,9%], εικονικό φάρμακο 1/220 [0,5%]). Κατά τη συνολική διάρκεια των 36 εβδομάδων της μελέτης, 6 στους 333 ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ντουλοξετίνη και 3 στους 225 ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε φλουοξετίνη παρουσίασαν αυτοκτονική συμπεριφορά (η προσαρμοσμένη στην έκθεση επίπτωση της αυτοκτονικής συμπεριφοράς ήταν 0,039 συμβάντα ανά έτη ασθενών για τη ντουλοξετίνη, και 0,026 για τη φλουοξετίνη). Επιπλέον, ένας ασθενής που μετέβηκε από εικονικό φάρμακο σε ντουλοξετίνη παρουσίασε αυτοκτονική συμπεριφορά ενόσω λάμβανε ντουλοξετίνη.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 272 ασθενείς ηλικίας 7-17 ετών με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή. Η μελέτη περιελάμβανε μια οξεία φάση διάρκειας 10 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, ακολουθούμενη από μια περίοδο επέκτασης θεραπείας διάρκειας 18 εβδομάδων. Ένα ευέλικτο δοσολογικό σχήμα χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη, προκειμένου να υπάρχει η δυνατότητα σταδιακής αύξησης της δόσης από 30 mg μία φορά την ημέρα σε μεγαλύτερες δόσεις (μέγιστη 120 mg την ημέρα). Η θεραπεία με ντουλοξετίνη έδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, όπως υπολογίστηκε από το βαθμό σοβαρότητας στην Παιδιατρική Κλίμακα Μέτρησης Άγχους (PARS) (μέση διαφορά μεταξύ ντουλοξετίνης και εικονικού φαρμάκου 2,7 βαθμοί [95% CI 1,3-4,0]), μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας. Η διατήρηση του αποτελέσματος δεν έχει αξιολογηθεί. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων ντουλοξετίνης και εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια των 10 εβδομάδων της οξείας φάσης της θεραπείας. Δύο ασθενείς οι οποίοι μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε ντουλοξετίνη μετά την οξεία φάση παρουσίασαν αυτοκτονική συμπεριφορά ενόσω λάμβαναν ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την συνολική σχέση οφέλους/κινδύνου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 4.8).

Μία μεμονωμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο νεανικής πρωτοπαθούς ινομυαλγίας (JPFS), στην οποία η ομάδα που έλαβε θεραπεία με ντουλοξετίνη δεν διαχωρίστηκε από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο ως προς την κύρια μέτρηση της αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, δεν υπάρχουν δεδομένα

αποτελεσματικότητας σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό ασθενών. Η τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλη μελέτη της ντουλοξετίνης διεξήχθη σε 184 εφήβους ηλικίας 13 έως 18 ετών (μέση ηλικία 15,53 έτη) με JPFS. Η μελέτη περιλάμβανε μια 13-εβδομάδων διπλά-τυφλή περίοδο κατά την οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ντουλοξετίνη 30 mg/60 mg ή σε εικονικό φάρμακο ημερησίως. Η ντουλοξετίνη δεν έδειξε αποτελεσματικότητα στη μείωση του άλγους σύμφωνα με την μέτρηση της κύριας έκβασης του καταληκτικού σημείου του μέσου άλγους της κλίμακας Brief Pain Inventory (BPI): η μέση αλλαγή των ελαχίστων τετραγώνων (LS) από την αρχική τιμή του μέσου όρου για το άλγος της κλίμακας BPI στις 13 εβδομάδες ήταν -0,97 στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με το -1,62 στην ομάδα που έλαβε ντουλοξετίνη 30/60 mg ($p = 0,052$). Τα αποτελέσματα ασφαλείας αυτής της μελέτης ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ντουλοξετίνης.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ντουλοξετίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, διαβητικού νευροπαθητικού άλγους και γενικευμένης αγχώδους διαταραχής (Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ντουλοξετίνη χορηγείται ως μοναδικό εναντιομερές. Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από οξειδωτικά ένζυμα (CYP1A2 και το πολυμορφικό CYP2D6), και ακολουθεί σύζευξη. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης εμφανίζουν μεγάλη διατομική μεταβλητότητα (γενικά 50-60%), μερικώς οφειλόμενη στο φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα και τη μεταβολική κατάσταση του CYP2D6.

Απορρόφηση: Η ντουλοξετίνη απορροφάται καλά μετά την από στόματος χορήγηση και η C_{max} επιτυγχάνεται 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης ντουλοξετίνης κυμαίνεται από 32% έως 80% (μέση τιμή 50%). Η λήψη τροφής καθυστερεί το χρόνο επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης από 6 σε 10 ώρες και μειώνει οριακά την έκταση της απορρόφησης (περίπου 11%). Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Κατανομή: Η ντουλοξετίνη συνδέεται κατά περίπου 96% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο. Η ντουλοξετίνη συνδέεται τόσο με τη λευκωματίνη όσο και με την άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν επηρεάζεται από την παρουσία νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Βιομετασχηματισμός: Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα και οι μεταβολίτες αποβάλλονται κυρίως δια των ούρων. Τα κυτοχρώματα P450-2D6 και 1A2 καταλύουν το σχηματισμό των δύο κύριων μεταβολιτών, της συζευγμένης με γλυκουρονικό 4-υδρόξυ ντουλοξετίνης και της συζευγμένης μεθειϊκό 5-υδρόξυ 6-μεθοξυ ντουλοξετίνης. Με βάση *in vitro* μελέτες, οι κυκλοφορούντες μεταβολίτες της ντουλοξετίνης θεωρούνται φαρμακολογικά αδρανείς. Η φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης σε ασθενείς με περιορισμένη μεταβολική ικανότητα όσον αφορά το CYP2D6 δεν έχει ειδικώς μελετηθεί. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα της ντουλοξετίνης στο πλάσμα είναι υψηλότερα σε αυτούς τους ασθενείς.

Αποβολή: Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της ντουλοξετίνης κυμαίνεται από 8 έως 17 ώρες (μέση τιμή 12 ώρες). Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης η κάθαρση της ντουλοξετίνης από το πλάσμα κυμαίνεται από 22 l/ώρα έως 46 l/ώρα (μέση τιμή 36 l/ώρα). Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από στόματος η φαινομενική κάθαρση της ντουλοξετίνης από το πλάσμα κυμαίνεται από 33 έως 261 l/ώρα (μέση τιμή 101 l/ώρα).

Ειδικοί Πληθυσμοί

Φύλο: Φαρμακοκινητικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ανδρών και γυναικών (η φαινομενική κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 50% χαμηλότερη στις γυναίκες). Με βάση την αλληλοεπικάλυψη στο εύρος της κάθαρσης, οι φαρμακοκινητικές διαφορές με βάση το φύλο του ασθενή δεν δικαιολογούν τη σύσταση χορήγησης μειωμένης δόσης σε γυναίκες ασθενείς.

Ηλικία: Φαρμακοκινητικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί μεταξύ νεότερων γυναικών και γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 65 ετών) (η AUC αυξάνεται περίπου κατά 25% και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου κατά 25% μεγαλύτερος στις ηλικιωμένες γυναίκες), αν και η έκταση των μεταβολών αυτών δεν είναι επαρκής ώστε να δικαιολογεί προσαρμογή της δόσης. Ως γενική σύσταση, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία: Οι ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση είχαν διπλάσιες τιμές C_{max} και AUC ντουλοξετίνης σε σύγκριση με υγιή άτομα. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της ντουλοξετίνης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα.

Ηπατική δυσλειτουργία: Η μέτρια ηπατική νόσος (Child Pugh τάξης B) επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης. Συγκριτικά με υγιή άτομα, η φαινομενική κάθαρση της ντουλοξετίνης από το πλάσμα ήταν κατά 79% μικρότερη, ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερος, και η περιοχή-AUC ήταν 3,7 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο. Η φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης και των μεταβολιτών της δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Μητέρες που θηλάζουν: Η διάθεση της ντουλοξετίνης έχει μελετηθεί σε 6 θηλάζουσες γυναίκες που βρίσκονταν τουλάχιστον 12-εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η ντουλοξετίνη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα, και οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο μητρικό γάλα είναι περίπου το ένα τέταρτο των αντίστοιχων στο πλάσμα. Η ποσότητα της ντουλοξετίνης στο μητρικό γάλα είναι περίπου 7 $\mu\text{g}/\text{την ημέρα}$ με χορήγηση δόσης 40 mg δύο φορές την ημέρα. Η γαλουχία δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή μετά την από στόματος χορήγηση δοσολογικού σχήματος 20 έως 120 mg μία φορά την ημέρα προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας αναλύσεις πληθυσμιακών μοντέλων βάσει δεδομένων από 3 μελέτες. Βάσει του μοντέλου οι συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα παιδιατρικών ασθενών ήταν ως επί το πλείστον εντός του εύρους συγκεντρώσεων που παρατηρείται στους ενήλικες ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ντουλοξετίνη δεν ήταν γονοτοξική σε μία τυπική σειρά δοκιμασιών και δεν είχε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Στη μελέτη καρκινογόνου δράσης σε αρουραίους παρατηρήθηκαν πολυπύρηνια κύτταρα στο ήπαρ απουσία άλλων ιστοπαθολογικών μεταβολών. Ο υποκείμενος μηχανισμός και η κλινική σημασία δεν είναι γνωστά. Σε θηλυκά ποντίκια που έλαβαν ντουλοξετίνη για 2 χρόνια παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων μόνο στην υψηλή δόση (144 mg/kg/ημέρα), αλλά αυτά θεωρήθηκαν δευτεροπαθή της επαγωγής ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων. Η σημασία των ευρημάτων αυτών στα ποντίκια για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Οι θηλυκοί αρουραίοι που λάμβαναν ντουλοξετίνη (45 mg/kg/ημέρα) πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος και σε πρώιμα στάδια της κύησης εμφάνισαν μείωση στην κατανάλωση τροφής και στο σωματικό βάρος, διαταραχή του οιστρικού κύκλου,

μειωμένους δείκτες γέννησης ζωντανών εμβρύων και επιβίωσης απογόνων, και καθυστερημένη ανάπτυξη απογόνων σε επίπεδα συστημικής έκθεσης που εκτιμήθηκαν να είναι το πολύ στο μέγιστο εκείνων της κλινικής έκθεσης (AUC). Σε μία μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε κουνέλια, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών και σκελετικών δυσπλασιών σε επίπεδα συστημικής έκθεσης μικρότερα εκείνων της μέγιστης κλινικής έκθεσης (AUC). Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε άλλη μελέτη που εξέταζε μεγαλύτερη δόση ενός διαφορετικού άλατος της ντουλοξετίνης. Σε μελέτες προ/μετά γενετικής τοξικότητας σε αρουραίους, η ντουλοξετίνη προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο επίπεδο της συμπεριφοράς των νεογνών σε επίπεδα συστημικής έκθεσης χαμηλότερα εκείνων της μέγιστης κλινικής έκθεσης (AUC).

Μελέτες σε νεαρούς αρουραίους αποκάλυψαν παροδικές επιδράσεις στη νευρολογική συμπεριφορά, καθώς και σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και της κατανάλωσης τροφής, επαγωγή ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρική κενотоπίωση στα 45 mg/kg/ημέρα. Το γενικό προφίλ τοξικότητας της ντουλοξετίνης στους νεαρούς αρουραίους ήταν παρόμοιο με αυτό των ενήλικων αρουραίων. Το επίπεδο μη εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίστηκε στα 20 mg/kg/ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Ζάχαρης σφαιρίδια (σακχαρόζη, άμυλο αραβοσίτου)

Υπρομελλόζη 6 cP

Σακχαρόζη

Υπρομελλόζη φθαλική

Τάλκης

Κιτρικός τριαιθυλεστέρας

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) – μόνο στα καψάκια των 60 mg

Μελάνι (κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172))

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) (φύλλο OPA/Alu/[HDPE/PE + DES του CaO/HDPE] – φύλλο Alu/PE): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 και 100 σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Dulsevia 30 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά: 46675/6-6-2016

Dulsevia 60 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά: 46676/6-6-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Ιουνίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>).