

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 30 mg ντουλοξετίνη ως υδροχλωρική ντουλοξετίνη.

Έκδοχα: σακχαρόζη 8.6 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο.

Αδιαφανές λευκού χρώματος σώμα, με τυπωμένο το '30 mg' και αδιαφανές μπλε χρώματος κάλυμμα, με τυπωμένο το '9543'.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία του διαβητικού περιφερικού νευροπαθητικού άλγους των ενηλίκων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση.

Ενήλικες ασθενείς

Η δοσολογία έναρξης και η συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης είναι 60 mg την ημέρα, με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Δοσολογίες άνω των 60 mg άπαξ ημερησίως, έως τη μέγιστη δόση των 120 mg την ημέρα, χορηγούμενα σε ίσες δόσεις, έχουν μελετηθεί αναφορικά με την ασφάλεια, σε κλινικές μελέτες. Οι συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα εμφανίζουν σημαντική διατομική μεταβλητότητα (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, μερικοί ασθενείς, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα 60 mg την ημέρα, είναι δυνατόν να ωφεληθούν από μία μεγαλύτερη δόση.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται μετά από την πάροδο 2 μηνών. Σε ασθενείς με ανεπαρκή αρχική ανταπόκριση, η επιπρόσθετη θεραπευτική ανταπόκριση είναι απίθανη.

Το θεραπευτικό όφελος θα πρέπει να επανεκτιμάται σε τακτικά χρονικά διαστήματα (τουλάχιστον κάθε 3 μήνες) (βλέπε Παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Δε συστήνεται δοσολογική προσαρμογή σε ηλικιωμένους ασθενείς με μόνο κριτήριο την ηλικία. Εντούτοις, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά και στους εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατικό νόσημα που καταλήγει σε ηπατική βλάβη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται δοσολογική τροποποίηση για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 80 ml/min). Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min βλέπε παράγραφο 4.3).

Διακοπή της θεραπείας

Η αιφνίδια διακοπή της αγωγής πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η αγωγή του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά για χρονική περίοδο τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης τυχόν συμπτωμάτων απόσυρσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν εμφανισθούν μη-ανεκτά συμπτώματα με τη μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της αγωγής, το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της δοσολογίας προ της διακοπής θα πρέπει να εξετάζεται. Στη συνέχεια ο ιατρός θα πρέπει να επιχειρήσει ελάττωση της δοσολογίας με πλέον βαθμιαίο ρυθμό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με μη-εκλεκτικούς, μη-αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAOIs) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατικό νόσημα με αποτέλεσμα ηπατική βλάβη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη φλουβοξαμίνη, τη σιπροφλοξασίνη ή την ενοξασίνη (δηλαδή ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2), αφού η συγχορήγηση επιφέρει αύξηση των συγκεντρώσεων της ντουλοξετίνης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η έναρξη αγωγής με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση διότι μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς σε ενδεχόμενο κίνδυνο υπερτασικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μανία και επιληπτικές κρίσεις

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας ή με διάγνωση διπολικής διαταραχής και/ή επιληπτικών κρίσεων.

Μυδρίαση

Μυδρίαση έχει συσχετισθεί με τη χορήγηση της ντουλοξετίνης, επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης κρίσης 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 στην νοραδρενεργική δράση της ντουλοξετίνης. Περιπτώσεις υπερτασικών κρίσεων έχουν αναφερθεί με τη ντουλοξετίνη, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση. Έτσι, σε ασθενείς με γνωστή υπέρταση και/ή άλλο καρδιακό νόσημα, συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ειδικά κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής. Η ντουλοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς των οποίων οι καταστάσεις ενδέχεται να επιπλέκονται από μία αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή της αρτηριακής πίεσης. Προσοχή απαιτείται όταν η ντουλοξετίνη χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν πιθανά να

επιρεάσουν το μεταβολισμό της (βλέπε παράγραφο 4.5). Μείωση της δόσης ή σταδιακή διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμάται σε εκείνους τους ασθενείς που παρατηρείται παρατεταμένη αύξηση στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με ντουλοξετίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Δε θα πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με ντουλοξετίνη σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μη-ελεγχόμενη υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Νεφρική ανεπάρκεια

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

Χρήση με αντικαταθλιπτικά

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με αντικαταθλιπτικά. Ιδιαίτερα, η συγχορήγηση με εκλεκτικούς αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs), δεν συνιστάται.

St John's wort /hypericum perforatum /βαλσαμόχορτο /υπερικό

Ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να αναφερθούν πιο συχνά με τη συγχορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το St John's wort (Hypericum perforatum).

Κατάθλιψη, ιδεασμός και συμπεριφορά αυτοκτονίας

Αν και το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, το δραστικό συστατικό του (ντουλοξετίνη) επίσης υφίσταται σαν αντικαταθλιπτική ουσία. Η κατάθλιψη συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφής και αυτοκτονία (συμβάματα που σχετίζονται με την αυτοκτονία). Ο κίνδυνος παραμένει, μέχρι να συμβεί σημαντική υποχώρηση. Με δεδομένο ότι η βελτίωση πιθανά να μην συμβεί κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων από την θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να συμβεί η αναμενόμενη βελτίωση. Είναι γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος για αυτοκτονία είναι δυνατόν να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της ανάνηψης. Οι ασθενείς με ιστορικό γεγονότων που σχετίζονται με την αυτοκτονία ή εκείνοι που παρουσιάζουν σοβαρές αυτοκτονικές σκέψεις πριν την έναρξη της θεραπείας, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή για αυτοκτονική συμπεριφορά και θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Μια μετά ανάλυση κλινικών δοκιμών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo), με αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε ένα αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονική συμπεριφορά στους ασθενείς που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε σχέση με τους ασθενείς κάτω των 25 χρόνων που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Μεμονωμένες περιπτώσεις αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών αυτοκτονίας έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς στην αναφορά οποιονδήποτε σκέψεων ή συναισθημάτων τους προκαλούν άγχος ή συμπτωμάτων κατάθλιψης, οποτεδήποτε αυτά υφίστανται. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ο ασθενής εμφανίσει διέγερση ή συμπτώματα κατάθλιψης θα πρέπει να αναζητηθεί ειδική ιατρική παρακολούθηση, διότι η κατάθλιψη είναι μια σοβαρή ιατρική κατάσταση. Εάν ληφθεί απόφαση έναρξης αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής, συνιστάται η βαθμιαία διακοπή του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (βλέπε παράγραφο 4.2).

Χορήγηση σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με ντουλοξετίνη σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικός ιδεασμός) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιθετική συμπεριφορά και οργή), παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές μελέτες με παιδιά και εφήβους, που έλαβαν αγωγή με αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Σε περίπτωση όπου κλινικά απαιτείται και ληφθεί απόφαση χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν

υφίστανται δεδομένα ασφάλειας για μακροχρόνια χρήση σε παιδιά και έφηβους αναφορικά με τη σωματική ανάπτυξη, την ωρίμανση, καθώς και τη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη των ασθενών αυτών.

Αιμορραγία

Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγικών εκδηλώσεων, όπως εκχυμώσεις, πορφύρα και γαστρεντερική αιμορραγία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και με αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης (SNRIs). Συνιστάται προσοχή, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και/ή φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστή επίδραση στην λειτουργία των αιμοπεταλίων καθώς και σε ασθενείς με γνωστή αιμορραγική διάθεση.

Υπονατριαιμία

Σπάνια έχει αναφερθεί υπονατριαιμία, κυρίως σε ηλικιωμένους, όταν χορηγείται το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπονατριαιμίας, όπως σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος ή σε αφυδατωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με διουρητικά. Η υπονατριαιμία ενδέχεται να οφείλεται σε ένα σύνδρομο άμετρης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

Διακοπή της θεραπείας

Συμπτώματα απόσυρσης αναφέρονται συχνά όταν διακόπτεται η αγωγή, ιδιαιτέρως όταν η θεραπεία διακοπεί αιφνιδίως (βλέπε παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την αιφνίδια διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν περίπου στο 45 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM και στο 23 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης με τους SSRI's και SRNI's μπορεί να σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες όπως η διάρκεια και η δόση της αγωγής καθώς και ο ρυθμός μείωσης της δόσης. Οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στην παράγραφο 4.8. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, εντούτοις σε μερικούς ασθενείς ενδέχεται να είναι σοβαρής έντασης. Συνήθως, παρατηρούνται εντός των πρώτων μερικών ημερών της διακοπής της αγωγής, αλλά έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που παρέλειψαν, εκ παραδρομής, μία δόση. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι αυτοπεριοριζόμενα και συνήθως παρέρχονται εντός 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι παρατεταμένα (2-3 μήνες ή περισσότερο). Επομένως, συνιστάται η σταδιακή μείωση της ντουλοξετίνης κατά τη διακοπή της αγωγής για μία χρονική περίοδο τουλάχιστον 2 εβδομάδων, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της ντουλοξετίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενική δυσάρεστη ή δυσφορική ανησυχία και επιτακτική ανάγκη για κίνηση που συνοδεύεται από μία αδυναμία να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία. Αυτό ενδέχεται να παρατηρηθεί εντός των πρώτων μερικών εβδομάδων της αγωγής. 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 τα επεισόδια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής καθώς και για την ακράτεια ούρων από προσπάθεια). Η χορήγηση περισσότερων του ενός από αυτά τα προϊόντα ταυτόχρονα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ηπατίτιδα/αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Περιπτώσεις ηπατικών βλαβών, συμπεριλαμβανομένων των σημαντικών αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (> 10 φορές μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές τιμές), της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχουν αναφερθεί με τη ντουλοξετίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα αυτών εμφανίσθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της αγωγής. Η μορφή της ηπατικής βλάβης ήταν κυρίως ηπατοκυτταρική. Η ντουλοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη.

Σακχαρόζη

Τα γαστροανθεκτικά καψάκια του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM περιέχουν σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της φρουκτόζης, δυσασπορόφησης της γαλακτόζης-γλυκόζης ή ανεπάρκειας της ισομαλτάσης της σακχαρόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα ΚΝΣ: Ο κίνδυνος χορήγησης της ντουλοξετίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο ΚΝΣ, εκτός των αναφερόμενων φαρμάκων στην παρούσα παράγραφο, δεν έχει συστηματικά μελετηθεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή, όταν το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα και ουσίες, όπως το αλκοόλ και τα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως οι βενζοδιαζεπίνες, τα μορφινομιμητικά, τα αντιψυχωτικά, η φαινοβαρβιτάλη, τα κατασταλτικά αντιϊσταμινικά).

Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (MAOIs): Λόγω του κινδύνου του συνδρόμου της σεροτονίνης, το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να συγχρησιμοποιείται με μη-εκλεκτικούς, μη-αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) ή εντός τουλάχιστον 14 ημερών από τη διακοπή της αγωγής με έναν MAOI. Με βάση το χρόνο ημιζωής της ντουλοξετίνης απαιτείται η παρέλευση τουλάχιστον 5 ημερών από τη διακοπή του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM και πριν την έναρξη της αγωγής με έναν MAOI (βλέπε παράγραφο 4.3).

Για τους εκλεκτικούς, αναστρέψιμους MAOIs, όπως η μοκετοβεμίδη, ο κίνδυνος του συνδρόμου της σεροτονίνης είναι μικρότερος. Παρόλα αυτά, η συγχρησιμοποίηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με εκλεκτικούς, αναστρέψιμους αναστολείς MAOIs δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο σεροτονίνης: Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης σε ασθενείς που λάμβαναν Εκλεκτικούς Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs π.χ παροξετίνη, φλουοξετίνη) συγχρόνως με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχρησιμοποίησης του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά όπως οι SSRIs, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όπως η χλωριμιπραμίνη ή η αμιτριπτυλίνη, το St John's wort (*Hypericum perforatum*), η βενλαφαξίνη, οι τριπτάνες, η τραμαδόλη, η πεθιδίνη και η τρυπτοφάνη.

Επιδράσεις της ντουλοξετίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP1A2: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της θεοφυλλίνης, ενός υποστρώματος του CYP1A2, δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη συγχρησιμοποίηση με τη ντουλοξετίνη (60 mg δις ημερησίως).

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2D6: Η ντουλοξετίνη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP2D6. Όταν η ντουλοξετίνη χορηγήθηκε στα 60 mg δις ημερησίως μαζί με μονήρη δόση δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος του CYP2D6, η περιοχή-AUC της δεσιπραμίνης τριπλασιάστηκε. Η συγχρησιμοποίηση της ντουλοξετίνης (40 mg δις ημερησίως) αυξάνει την περιοχή-AUC στη σταθερή κατάσταση της τολτεροδίνης (2 mg δις ημερησίως) κατά 71 %, αλλά δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική του 5-υδρόξυ ενεργού μεταβολίτη της και δεν συνιστάται δοσολογική προσαρμογή. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχρησιμοποίησή του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με φαρμακευτικές ουσίες, που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, (ρισπεριδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs] όπως νορτριπτυλίνη, αμιτριπτυλίνη και ιμιπραμίνη) ειδικά αν τα φάρμακα αυτά έχουν μικρό θεραπευτικό δείκτη (όπως είναι η φλεκαϊνίδα, προπαφαινόνη και μετοπρολόλη).

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

Αντιπηκτικοί και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες: Συστήνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ντουλοξετίνης με από του στόματος αντιπηκτικούς και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, εξαιτίας του δυνητικά αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας από τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές της INR σε ασθενείς που τους συγχορηγήθηκε ντουλοξετίνη με βαρφαρίνη. Παρόλα αυτά η ταυτόχρονη χορήγηση ντουλοξετίνης με βαρφαρίνη σε συνθήκες σταθερής κατάστασης για τις ουσίες αυτές, σε υγιείς εθελοντές, ως μέρος μίας κλινικής φαρμακολογικής μελέτης, δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή της INR από την αρχική κατάσταση ή σε μεταβολή 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 του στόματος.

Αναστολείς του CYP1A2: Επειδή το CYP1A2 εμπλέκεται στο μεταβολισμό της ντουλοξετίνης, η συγχορήγηση της ντουλοξετίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 είναι πιθανό να επιφέρει αύξηση των συγκεντρώσεων της ντουλοξετίνης. Η φλουβοξαμίνη (100 mg απαξ ημερησίως), ένας ισχυρός αναστολέας του CYP1A2, μείωσε την εμφανή κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα κατά 77 % και προκάλεσε 6-πλάσια αύξηση της AUC₀₋₁. Επομένως, το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2, όπως η φλουβοξαμίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα χορήγησης της ντουλοξετίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα με συστηματική έκθεση (AUC) επιπέδων της ντουλοξετίνης κάτω των μέγιστων της κλινικής έκθεσης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Όπως συμβαίνει με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό ενδέχεται να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση της ντουλοξετίνης στην μητέρα κατά τη κύηση και κοντά στο τοκετό. Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM πρέπει να χορηγείται σε έγκυες μόνον εάν το αναμενόμενο όφελος (για τη μητέρα) δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνουν τον ιατρό τους, σε περίπτωση που μείνουν ή προτίθενται να μείνουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουλοξετίνη.

Γαλουχία

Η απέκκριση της ντουλοξετίνης στο μητρικό γάλα είναι ελάχιστη, όπως αποδείχτηκε από μελέτη 6 ασθενών στη γαλουχία οι οποίες δε θήλαζαν τα παιδιά τους. Η προσδιοριζόμενη ημερήσια δόση στα νεογνά, σε mg/kg, είναι περίπου 0.14 % της μητρικής δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Αφού, η ασφάλεια της ντουλοξετίνης στα νεογνά δεν έχει μελετηθεί η χρήση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η χορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μπορεί να προκαλέσει καταστολή και ζάλη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται πως αν νοιώσουν καταστολή και ζάλη θα πρέπει να αποφεύγουν πιθανά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο πίνακας 1 παρέχει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αποτελούν αυθόρμητες αναφορές καθώς και αναφορές από τις κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος (που στο σύνολο περιλάμβαναν 6.828 ασθενείς, 4.199 έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και 2.629 έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Οι συνηθέστερα παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος που έλαβαν θεραπεία με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, ξηροστομία, υπνηλία και ζάλη.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/10$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Μέσα σε κάθε ομάδα συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πολύ συχνά	Συχνά	Όχι συχνά	Σπάνια	Πολύ Σπάνια	Αυθόρμητες αναφορές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>					
	Μείωση σωματικού βάρους	Αύξηση σωματικού βάρους Αύξηση Κρεατινοφωσφοκινάσης	Αύξηση χοληστερόλης αίματος		
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>					
	Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία Υπερκοιλιακή αρρυθμία κυρίως κοιλιακή μαρμαρυγή			
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>					
Κεφαλαλγία (14.3 %) Υπνηλία (10.7 %) Ζάλη (10.2 %)	Τρόμος Παραίσθησία	Μυοκλόνος Νευρική κούραση Διαταραχή στην προσοχή Λήθαργος Δυσγευσία Δυσκίνησία Σύνδρομο ανήσυχων ποδών Κακή ποιότητα ύπνου	Σπασμοί ¹		Σύνδρομο σεροτονίνης Εξωπυραμιδικά συμπτώματα Ακαθυσία Ψυχοκινητική ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>					
	Θάμβος όρασης	Μυδρίαση Οπτική διαταραχή	Γλαύκωμα		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου</i>					
	Εμβοές ¹	Τιγγος Ωταλγία			
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>					
	Χασμουρητό	Συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό Επίσταξη			

Πολύ συχνά	Συχνά	Όχι συχνά	Σπάνια	Πολύ Σπάνια	Αυθόρμητες αναφορές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>					
Ναυτία (24.3 %) Ξηροστομία (12.8 %)	Δυσκοιλιότητα Διάρροια Έμετος Δυσπεψία Μετεωρισμός	Γαστρεντερίτιδα Ερυγές Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα Δυσσομία του στόματος Αιματοχесία		Αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>					
		Κατακράτηση ούρων Δυσουρία Δυσκολία στην ούρηση Νυκτουρία Πολυουρία Μειωμένη ροή των ούρων	Μη φυσιολογική οσμή ούρων		
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>					
	Εφίδρωση αυξημένη Εξάνθημα	Νυχτερινοί ιδρώτες Κνίδωση Δερματίτιδα από επαφή Κρύος ιδρώτας Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας Αυξημένη τάση εκχυμώσεων			Αγγειονευρωτικό οίδημα Σύνδρομο Stevens-Johnson
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>					
	Μυοσκελετικός πόνος Μυϊκό σφίξιμο Μυϊκός σπασμός	Μυϊκές δρασμιδώσεις	Τρισμός		
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>					
			Υποθυρεοειδισμός		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θερμορύθμισης</i>					
	Μειωμένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία (αναφέρθηκε ειδικά σε διαβητικούς ασθενείς)	Αφυδάτωση Υπονατρία		SIADH
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>					
		Λαρυγγίτιδα			
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>					
	Εξάνψεις	Αύξηση αρτηριακής πίεσης Ψυχρότητα άκρων Ορθοστατική υπόταση ² Συγκοπή ²			Υπέρταση Υπερτασική κρίση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>					
	Κόπωση Κοιλιακό άλγος	Αίσθηση μη-φυσιολογική Αίσθηση ψυχρού Δίψα			Θωρακικό άλγος

Πολύ συχνά	Συχνά	Όχι συχνά	Σπάνια	Πολύ Σπάνια	Αυθόρμητες αναφορές
		Ρίγη Αίσθημα κακουχίας Αίσθηση θερμού Διαταραχές στη βάδιση			
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>					
			Διαταραχή υπερευαισθησίας Αναφυλακτική αντίδραση		
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>					
		Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση) Ηπατίτιδα ³ Οξεία ηπατική βλάβη			Ίκτερος Ηπατική ανεπάρκεια
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>					
	Στυτική δυσλειτουργία	Διαταραχές εκσπερμάτισης Καθυστερημένη εκσπερμάτιση Σεξουαλική δυσλειτουργία Γυναικολογική αιμορραγία	Συμπτώματα εμμηνοπαύσης		
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>					
	Αϋπνία Διέγερση Γενετήσια ορμή Άγχος μειωμένη Ανώμαλος οργασμός Ανώμαλα όνειρα	Διαταραχή ύπνου Τριγμοί των οδόντων Αποπροσανατολι σμός Απάθεια	Μανία Ψευδαισθήσεις Επιθετικότητα και οργή ⁴		Αυτοκτονικός Ιδεασμός ⁵ Αυτοκτονική συμπεριφορά ⁵

¹ Περιπτώσεις σπασμών και περιπτώσεις εμβοών έχουν αναφερθεί μετά τη διακοπή της αγωγής.

² Περιπτώσεις ορθοστατικής υπότασης και συγκοπής έχουν αναφερθεί ειδικά κατά την έναρξη της αγωγής.

³ Βλέπε παράγραφο 4.4

⁴ Περιπτώσεις επιθετικότητας και οργής έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα στην αρχή της αγωγής ή μετά τη διακοπή της αγωγής.

⁵ Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της ντουλοξετίνης (ιδιαίτερος όταν γίνεται αιφνίδια) συχνά οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζάλη, αισθητικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), ανησυχία ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, διάρροια, υπερβολική εφίδρωση και ίλιγγος είναι οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γενικά, για τους SSRIs και SNRIs, τα συμβάματα αυτά είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και αυτοπεριοριζόμενα, αν και σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Ως εκ τούτου, συστήνεται όταν η θεραπεία με ντουλοξετίνη δεν κρίνεται πλέον αναγκαία, να

πραγματοποιείται η σταδιακή διακοπή της αγωγής με μείωση της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σε τρεις κλινικές μελέτες, οξείας φάσης, διάρκειας 12 εβδομάδων, της ντουλοξετίνης σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος, μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ντουλοξετίνη. Η HbA_{1c} ήταν σταθερή και στους υπό ντουλοξετίνη και στους υπό εικονικό φάρμακο, ασθενείς. Στη φάση επέκτασης αυτών των κλινικών μελετών, διάρκειας 52 εβδομάδων, παρατηρήθηκε μία αύξηση στην HbA_{1c} και στις δύο θεραπευτικές ομάδες, της ντουλοξετίνης και της συνήθους ιατρικής φροντίδας, αλλά η μέση αύξηση ήταν μεγαλύτερη κατά 0.3 % στους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη. Επίσης, υπήρχε μία μικρή αύξηση στις μετρήσεις του σακχάρου νηστείας και της ολικής χοληστερόλης στην ομάδα ασθενών υπό ντουλοξετίνη ενώ οι εργαστηριακές αυτές μετρήσεις έδειξαν μία μικρή μείωση στην ομάδα της συνήθους ιατρικής φροντίδας.

Ηλεκτροκαρδιογραφήματα ελήφθησαν από 528 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και από 205 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως και 13- εβδομάδων. Το διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό QT-διάστημα στους ασθενείς υπό αγωγή με ντουλοξετίνη, δε διέφερε από εκείνο, που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με εικονικό φάρμακο (placebo). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις των QT, PR, QRS, ή QTcB, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ντουλοξετίνη και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολόγησης (της ντουλοξετίνης) μόνης ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με δόσεις ντουλοξετίνης των 5 400 mg. Περιπτώσεις μοιραίας έκβασης έχουν αναφερθεί, κυρίως με συνδυασμένη με άλλα φάρμακα υπερδοσολόγηση, καθώς επίσης και με χορήγηση μόνης της ντουλοξετίνης σε δόση περίπου 1000 mg. Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολόγησης (με τη χορήγηση μόνο ντουλοξετίνης ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα) περιλαμβάνουν υπνηλία, κώμα, σύνδρομο σεροτονίνης, επιληπτικές κρίσεις έμετος και ταχυκαρδία.

Δεν είναι γνωστό συγκεκριμένο αντίδοτο για τη ντουλοξετίνη, αλλά εάν εμφανισθεί σύνδρομο σεροτονίνης, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ειδικής αγωγής (όπως η χορήγηση κυπροεπταδίνης και/ή έλεγχος θερμοκρασίας σώματος). Θα 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 πλύση στομάχου μπορεί να ενδείκνυται, εάν εφαρμοσθεί σύντομα μετά τη λήψη ή σε ασθενείς με συμπτώματα. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στον περιορισμό της απορρόφησης. Η ντουλοξετίνη έχει μεγάλο όγκο κατανομής και η προκαλούμενη διούρηση, οι περιτοναϊκές πλύσεις και η αιμοδιάλυση, δεν αναμένεται να είναι αποδοτικές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά. Κωδικός ATC: N06AX21.

Η ντουλοξετίνη είναι συνδυασμένος αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-HT) και νοραδρεναλίνης (NA). Επίσης, 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 εξω-κυτταρικών επιπέδων σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου πειραματοζώων.

Η ντουλοξετίνη επανέφερε στο φυσιολογικό επίπεδο τον ουδό του άλγους σε πολλά προκλινικά μοντέλα νευροπαθητικού και φλεγμονώδους άλγους και εξασθένησε την προκύπτουσα από το άλγος συμπεριφορά, σε ένα πρότυπο επιμένοντος άλγους. Η ανασταλτική δράση της ντουλοξετίνης στο

άλγος πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα ενίσχυσης των ανασταλτικών κατιουσών οδών του άλγους στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβητικού νευροπαθητικού άλγους τεκμηριώθηκε σε 2 τυχαιοποιημένης κατανομής, διάρκειας 12 εβδομάδων, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), σταθερής δόσης μελέτες σε ενήλικες (22 έως 88 ετών) ασθενείς που έπασχαν από διαβητικό νευροπαθητικό άλγος για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είχαν αποκλεισθεί από αυτές τις μελέτες. Η κύρια μέτρηση έκβασης ήταν η εβδομαδιαία μέση τιμή του 24-ωρου άλγους, όπως συλλέχθηκε από το ημερήσιο ημερολόγιο των ασθενών σε μια κλίμακα 11-σημείων κατά Likert.

Και στις δύο μελέτες, η ντουλοξετίνη σε δόσεις των 60 mg άπαξ ημερησίως και 60 mg δις ημερησίως, μείωσε σημαντικά το άλγος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση αυτή σε μερικούς ασθενείς ήταν εμφανής από την πρώτη εβδομάδα της αγωγής. Η διαφορά στη μέση βελτίωση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών υπό δραστική ουσία δεν ήταν σημαντική. Τουλάχιστον 30 % αναφερθείσα ελάττωση άλγους καταγράφηκε περίπου στο 65 % των ασθενών υπό ντουλοξετίνη συγκριτικά με το 40 % εκείνων υπό εικονικό φάρμακο. Οι αντίστοιχες μετρήσεις για τουλάχιστον 50 % ελάττωση του άλγους ήταν, 50 % και 26 %, αντίστοιχα. Τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης (50 % ή μεγαλύτερη βελτίωση του άλγους) αναλύθηκαν σύμφωνα με το εάν ή όχι οι ασθενείς ένιωθαν υπνηλία κατά τη διάρκεια της αγωγής. Για τους ασθενείς χωρίς υπνηλία, κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 47 % των ασθενών υπό ντουλοξετίνη και στο 27 % των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης με υπνηλία ήταν 60 % για τους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη και 30 % για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που δεν εμφάνισαν ελάττωση του άλγους κατά 30 % εντός 60 ημερών της αγωγής, ήταν απίθανο να φθάσουν το επίπεδο αυτό κατά τη διάρκεια περαιτέρω αγωγής.

Σε μία μη-ελεγχόμενη μακροχρόνια μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού, η ελάττωση του άλγους σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε οξεία θεραπεία 8-εβδομάδων με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg άπαξ ημερησίως, διατηρήθηκε για επιπλέον 6 μήνες όπως προέκυψε από την μεταβολή του μέσου 24ώρου άλγους στην κλίμακα Brief Pain Inventory (BPI).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ντουλοξετίνη χορηγείται ως μοναδικό εναντιομερές. Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από ένζυμα οξειδωσης (CYP1A2 και το CYP2D6 που εμφανίζει γενετικό πολυμορφισμό). Η οξειδωση ακολουθείται από σύζευξη. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης εμφανίζουν μεγάλη διατομική ποικιλία (γενικά 50-60 %) μερικώς οφειλόμενη στο φύλο, στην ηλικία, στο κάπνισμα και στη μεταβολική κατάσταση του CYP2D6.

Η ντουλοξετίνη απορροφάται καλά μετά την από του στόματος χορήγηση και η C_{max} επιτυγχάνεται 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ντουλοξετίνης κυμαίνεται από 32 % έως 80 % (με μέση 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. Η ντουλοξετίνη συνδέεται κατά περίπου 96 % με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο. Η ντουλοξετίνη συνδέεται τόσο με την λευκωματίνη όσο και με την αλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν επηρεάζεται από την παρουσία νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα και οι μεταβολίτες αποβάλλονται κυρίως δια των ούρων. Το CYP2D6 καθώς και το CYP1A2 καταλύουν το σχηματισμό των δύο κύριων μεταβολιτών της, της συζευγμένης με γλυκουρονικό, 4-υδρόξυ ντουλοξετίνης και της συζευγμένης μεθειικό, 5-υδρόξυ 6-μεθοξύ ντουλοξετίνης. Με βάση *in vitro* μελέτες, οι μεταβολίτες της ντουλοξετίνης στην κυκλοφορία θεωρούνται φαρμακολογικά αδρανείς. Η φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης σε ασθενείς οι οποίοι είναι πτωχοί μεταβολιστές όσον αφορά το CYP2D6, δεν έχει εκτιμηθεί ειδικά. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι, τα επίπεδα πλάσματος της ντουλοξετίνης είναι υψηλότερα στους ασθενείς αυτούς.

Ο χρόνος ημιζωής της ντουλοξετίνης κυμαίνεται από 8 έως 17 ώρες (μέσος χρόνος ημιζωής 12 ώρες). Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η κάθαρση της ντουλοξετίνης από το πλάσμα κυμαίνεται από 22 L/hr έως 46 L/hr (μέση τιμή 36 L/hr). Μετά την χορήγηση μίας δόσης από του στόματος η εμφανής κάθαρση της ντουλοξετίνης από το πλάσμα κυμαίνεται από 33 έως 261 L/hr (μέση τιμή 101 L/hr).

Ειδικοί Πληθυσμοί:

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

Ηλικία: Φαρμακοκινητικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί μεταξύ νεότερων γυναικών και γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 65 ετών) (η AUC αυξάνεται κατά περίπου 25 % και ο χρόνος ημιζωής είναι κατά περίπου 25 % παρατεταμένος στις ηλικιωμένες γυναίκες), αν και το εύρος των μεταβολών αυτών δεν είναι επαρκές ώστε να απαιτείται δοσολογική αναπροσαρμογή. Ως γενική σύσταση απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, είχαν διπλάσιες τιμές των C_{max} και AUC της ντουλοξετίνης σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της ντουλοξετίνης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Η μέτρια ηπατοπάθεια (Κατηγορίας B στην ταξινόμηση κατά Child Pugh) επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης. Συγκριτικά με υγιείς εθελοντές η εμφανής κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα ήταν κατά 79 % μικρότερη, ο εμφανής τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερος και η περιοχή-AUC ήταν 3,7 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με μέτρια ηπατοπάθεια. Η φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης και των μεταβολιτών της δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Μητέρες που θηλάζουν: Η διάθεση της ντουλοξετίνης έχει μελετηθεί σε 6 γυναίκες που θηλάζαν οι οποίες ήταν τουλάχιστον 12-εβδομάδες μετά το τοκετό. Η ντουλοξετίνη ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα και οι συγκεντρώσεις στη σταθερή κατάσταση στο μητρικό γάλα ήταν περίπου στο ένα τέταρτο των αντίστοιχων στο πλάσμα. Η ποσότητα της ντουλοξετίνης στο μητρικό γάλα ήταν περίπου 7 μg /ημερησίως με τη χορήγηση δόσης των 40mg δις ημερησίως. Ο θηλασμός δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ντουλοξετίνη δεν είχε γονοτοξικές ιδιότητες σε ένα τυποποιημένο σύνολο δοκιμασιών και δεν είχε επιδράσεις καρκινογένεσης σε αρουραίους. Σε μελέτη καρκινογένεσης αρουραίων παρατηρήθηκαν πολυπύρρνα κύτταρα στο ήπαρ απουσία άλλων ιστοπαθολογικών μεταβολών. Ο υποκείμενος μηχανισμός και η κλινική σημασία του προηγούμενου ευρήματος είναι άγνωστα.

Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ντουλοξετίνη για 2 χρόνια παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων μόνο στην υψηλή δόση (144 mg/kg/ημερησίως), αλλά αυτά θεωρήθηκαν δευτεροπαθή της επαγωγής των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων. Η σημασία για τον άνθρωπο των ευρημάτων αυτών σε ποντικό δεν είναι γνωστή. Οι θηλυκοί αρουραίοι οι οποίες ελάμβαναν ντουλοξετίνη (45 mg/kg/ημερησίως) προ και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος και σε πρώιμα στάδια της κύησης, εμφάνισαν μειωμένη πρόσληψη τροφής και μειωμένο βάρος σώματος, διαταραχή του οιστρικού κύκλου, μείωση των δεικτών γέννησης ζωντανών εμβρύων και επιβίωσης των απογόνων και καθυστέρηση της ανάπτυξης του απογόνου, σε επίπεδα συστημικής έκθεσης που υπολογίσθηκαν να είναι στο μέγιστο εκείνων της κλινικής έκθεσης (AUC). Σε 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, η οποία εξέταζε μεγαλύτερη δόση ενός διαφορετικού άλατος της ντουλοξετίνης. Σε μελέτη προ/μετά γενετικής τοξικότητας αρουραίων η

ντουλοξετίνη προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο επίπεδο της συμπεριφοράς των νεογνών σε επίπεδα συστημικής έκθεσης χαμηλότερα εκείνων της μέγιστης κλινικής έκθεσης (AUC).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Υπρομελλόζη
Υπρομελλόζη Οξική Ηλεκτρική
Σακχαρόζη
Σακχαρόζης σφαιρίδια
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Κιτρινός τριαιθυλεστέρας

Επικάλυψη καψακίου:

30mg:
Ζελατίνη
Λαουρυλοθειικό Νάτριο
Τιτανίου Διοξείδιο (E171)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)
Βρώσιμο Μελάι Πρασίνου Χρώματος

Βρώσιμο Μελάι Πράσινου Χρώματος περιέχει:

Συνθετικό Μαύρο Οξείδιο Σιδήρου (E172)
Συνθετικό Κίτρινο Οξείδιο Σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη
Κόμμεα λάκκας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προφυλάσσεται από την υγρασία. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιέκτες-blister Πολυβινυλοχλωριδίου (PVC), Πολυαιθυλενίου (PE) και Πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) επικαλυμμένοι με φύλλο αλουμινίου.

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30mg διατίθεται σε συσκευασίες των 7, 28 και 98 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/471/003-005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

8 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 60 mg ντουλοξετίνη (ως υδροχλωρική).

Έκδοχα: σακχαρόζη 17.2 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο.

Αδιαφανές πράσινου χρώματος σώμα, με τυπωμένο το '60 mg' και αδιαφανές μπλε χρώματος κάλυμμα, με τυπωμένο το '9542'.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία του διαβητικού περιφερικού νευροπαθητικού άλγους των ενηλίκων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση.

Ενήλικες ασθενείς

Η δοσολογία έναρξης και η συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης είναι 60 mg την ημέρα, με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Δοσολογίες άνω των 60 mg άπαξ ημερησίως, έως τη μέγιστη δόση των 120 mg την ημέρα, χορηγούμενα σε ίσες δόσεις, έχουν μελετηθεί αναφορικά με την ασφάλεια, σε κλινικές μελέτες. Οι συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα εμφανίζουν σημαντική, σε διάφορους ανθρώπους, διατομική μεταβλητότητα (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, μερικοί ασθενείς, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα 60 mg την ημέρα, είναι δυνατόν να ωφεληθούν από μία μεγαλύτερη δόση.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται μετά από την πάροδο 2 μηνών. Σε ασθενείς με ανεπαρκή αρχική ανταπόκριση, η επιπρόσθετη θεραπευτική ανταπόκριση είναι απίθανη.

Το θεραπευτικό όφελος θα πρέπει να επανεκτιμάται σε τακτικά χρονικά διαστήματα (τουλάχιστον κάθε 3 μήνες) (βλέπε Παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Δεν συστήνεται δοσολογική προσαρμογή σε ηλικιωμένους ασθενείς με μόνο κριτήριο την ηλικία τους. Εντούτοις απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά και στους εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατικό νόσημα που καταλήγει σε ηπατική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.3 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται δοσολογική τροποποίηση για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 80 ml/min). Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min βλέπε παράγραφο 4.3).

Διακοπή της θεραπείας

Η αιφνίδια διακοπή της αγωγής πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η αγωγή του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά για χρονική περίοδο τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης τυχόν συμπτωμάτων απόσυρσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν εμφανισθούν μη-ανεκτά συμπτώματα με τη μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της αγωγής, το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της δοσολογίας προ της διακοπής θα πρέπει να εξετάζεται. Στη συνέχεια ο ιατρός θα πρέπει να επιχειρήσει ελάττωση της δοσολογίας με πλέον βαθμιαίο ρυθμό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με μη-εκλεκτικούς, μη-αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAOIs) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατικό νόσημα με αποτέλεσμα ηπατική βλάβη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη φλουβοξαμίνη, τη σιπροφλοξασίνη ή την ενοξασίνη (π.χ ισχυροί αναστολείς του CYP1A2), αφού η συγχορήγηση επιφέρει αύξηση των συγκεντρώσεων της ντουλοξετίνης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η έναρξη αγωγής με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση διότι μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς σε ενδεχόμενο κίνδυνο υπερτασικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μανία και επιληπτικές κρίσεις

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας ή με διάγνωση διπολικής διαταραχής και/ή επιληπτικών κρίσεων.

Μυδρίαση

Μυδρίαση έχει συσχετισθεί με τη χορήγηση της ντουλοξετίνης, επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης κρίσης γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός

Η ντουλοξετίνη είχε συσχετισθεί με μία αύξηση της αρτηριακής πίεσης και με κλινικά σημαντική υπέρταση σε μερικούς ασθενείς. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στην νοραδρενεργική δράση της ντουλοξετίνης. Περιπτώσεις υπερτασικών κρίσεων έχουν αναφερθεί με τη ντουλοξετίνη, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση. Έτσι, σε ασθενείς με γνωστή υπέρταση και/ή άλλο καρδιακό νόσημα, συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ειδικά κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής. Η ντουλοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς των οποίων οι καταστάσεις ενδέχεται να επιπλέκονται από μία αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή της αρτηριακής πίεσης. Προσοχή απαιτείται όταν η ντουλοξετίνη χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν πιθανά να

επιρεάσουν το μεταβολισμό της (βλέπε παράγραφο 4.5). Μείωση της δόσης ή σταδιακή διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμάται σε εκείνους τους ασθενείς που παρατηρείται παρατεταμένη αύξηση στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με ντουλοξετίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Δε θα πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με ντουλοξετίνη σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μη ελεγχόμενη υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Νεφρική ανεπάρκεια

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

Χρήση με αντικαταθλιπτικά

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με αντικαταθλιπτικά. Ιδιαίτερα, η συγχορήγηση με εκλεκτικούς αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs), δεν συνιστάται.

St John's wort /hypericum perforatum /βαλσαμόχορτο /υπερικό

Ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να αναφερθούν πιο συχνά με τη συγχορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το St John's wort (Hypericum perforatum).

Κατάθλιψη, ιδεασμός και συμπεριφορά αυτοκτονίας

Αν και το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, το δραστικό συστατικό του (ντουλοξετίνη) επίσης υφίσταται σαν αντικαταθλιπτική ουσία. Η κατάθλιψη συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφής και αυτοκτονία (συμβάματα που σχετίζονται με την αυτοκτονία). Ο κίνδυνος παραμένει, μέχρι να συμβεί σημαντική υποχώρηση. Με δεδομένο ότι η βελτίωση πιθανά να μην συμβεί κατά την διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων από την θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να συμβεί η αναμενόμενη βελτίωση. Είναι γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος για αυτοκτονία είναι δυνατόν να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της ανάνηψης. Οι ασθενείς με ιστορικό γεγονότων που σχετίζονται με την αυτοκτονία ή εκείνοι που παρουσιάζουν σοβαρές αυτοκτονικές σκέψεις πριν την έναρξη της θεραπείας, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή για αυτοκτονική συμπεριφορά και θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά κατά την διάρκεια της θεραπείας. Μια μετά ανάλυση κλινικών δοκιμών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo), αντικαταθλιπτικών φαρμακευτικών προϊόντων σε ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε ένα αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονική συμπεριφορά στους ασθενείς που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε σχέση με τους ασθενείς κάτω των 25 χρόνων που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Μεμονωμένες περιπτώσεις αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφορών αυτοκτονίας έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς στην αναφορά οποιονδήποτε σκέψεων ή συναισθημάτων τους προκαλούν άγχος ή συμπτωμάτων κατάθλιψης, οποτεδήποτε αυτά υφίστανται. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ο ασθενής εμφανίσει διέγερση ή συμπτώματα κατάθλιψης θα πρέπει να αναζητηθεί ειδική ιατρική παρακολούθηση, διότι η κατάθλιψη είναι μια σοβαρή ιατρική κατάσταση. Εάν ληφθεί απόφαση έναρξης αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής αγωγής, συνιστάται η βαθμιαία διακοπή του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (βλέπε παράγραφο 4.2).

Χορήγηση σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με ντουλοξετίνη σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικός ιδεασμός) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιθετική συμπεριφορά και οργή), παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές μελέτες με παιδιά και εφήβους, που έλαβαν αγωγή με αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Σε περίπτωση όπου κλινικά απαιτείται και ληφθεί απόφαση χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν

υφίστανται δεδομένα ασφάλειας για μακροχρόνια χρήση σε παιδιά και έφηβους αναφορικά με τη σωματική ανάπτυξη, την ωρίμανση, καθώς και τη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη των ασθενών αυτών.

Αιμορραγία

Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγικών εκδηλώσεων, όπως εκχυμώσεις, πορφύρα και γαστρεντερική αιμορραγία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και με αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης (SNRIs). Συνιστάται προσοχή, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και/ή φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστή επίδραση στην λειτουργία των αιμοπεταλίων καθώς και σε ασθενείς με γνωστή αιμορραγική διάθεση.

Υπονατριαιμία

Σπάνια έχει αναφερθεί υπονατριαιμία, κυρίως σε ηλικιωμένους, όταν χορηγείται το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπονατριαιμίας, όπως σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος ή σε αφυδατωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με διουρητικά. Η υπονατριαιμία ενδέχεται να οφείλεται σε ένα σύνδρομο άμετρης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

Διακοπή της θεραπείας

Συμπτώματα απόσυρσης αναφέρονται συχνά όταν διακόπτεται η αγωγή, ιδιαιτέρως όταν η θεραπεία διακοπεί αιφνιδίως (βλέπε παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την αιφνίδια διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν περίπου στο 45 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM και στο 23 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης με τους SSRI's και SRNI's μπορεί να σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες όπως η διάρκεια και η δόση της αγωγής καθώς και ο ρυθμός μείωσης της δόσης. Οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στην παράγραφο 4.8. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, εντούτοις σε μερικούς ασθενείς ενδέχεται να είναι σοβαρής έντασης. Συνήθως, παρατηρούνται εντός των πρώτων μερικών ημερών της διακοπής της αγωγής, αλλά έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που παρέλειψαν, εκ παραδρομής, μία δόση. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι αυτοπεριοριζόμενα και συνήθως παρέρχονται εντός 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι παρατεταμένα (2-3 μήνες ή περισσότερο). Επομένως, συνιστάται η σταδιακή μείωση της ντουλοξετίνης κατά τη διακοπή της αγωγής για μία χρονική περίοδο τουλάχιστον 2 εβδομάδων, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της ντουλοξετίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενική δυσάρεστη ή δυσφορική ανησυχία και επιτακτική ανάγκη για κίνηση που συνοδεύεται από μία αδυναμία να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία. Αυτό ενδέχεται να παρατηρηθεί εντός των πρώτων μερικών εβδομάδων της αγωγής. 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 τα επεισόδια μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής καθώς και για την ακράτεια ούρων από προσπάθεια). Η χορήγηση περισσότερων του ενός από αυτά τα προϊόντα ταυτόχρονα θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ηπατίτιδα/αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Περιπτώσεις ηπατικών βλαβών, συμπεριλαμβανομένων των σημαντικών αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (> 10 φορές μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές τιμές), της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχουν αναφερθεί με τη ντουλοξετίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα αυτών εμφανίσθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της αγωγής. Η μορφή της ηπατικής βλάβης ήταν κυρίως ηπατοκυτταρική. Η ντουλοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη.

Σακχαρόζη

Τα γαστροανθεκτικά καψάκια του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM περιέχουν σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της φρουκτόζης, δυσασπορόφησης της γαλακτόζης-γλυκόζης ή ανεπάρκειας της ισομαλτάσης της σακχαρόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα ΚΝΣ: Ο κίνδυνος χορήγησης της ντουλοξετίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο ΚΝΣ, εκτός των αναφερόμενων φαρμάκων στην παρούσα παράγραφο, δεν έχει συστηματικά μελετηθεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή, όταν το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα και ουσίες, όπως το αλκοόλ και τα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως οι βενζοδιαζεπίνες, τα μορφινομιμητικά, τα αντιψυχωτικά, η φαινοβαρβιτάλη, τα κατασταλτικά αντιϊσταμινικά).

Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (MAOIs): Λόγω του κινδύνου του συνδρόμου της σεροτονίνης, το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να συγχωρηγείται με μη-εκλεκτικούς, μη-αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) ή εντός τουλάχιστον 14 ημερών από τη διακοπή της αγωγής με έναν MAOI. Με βάση το χρόνο ημιζωής της ντουλοξετίνης απαιτείται η παρέλευση τουλάχιστον 5 ημερών από τη διακοπή του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM και πριν την έναρξη της αγωγής με έναν MAOI (βλέπε παράγραφο 4.3).

Για τους εκλεκτικούς, αναστρέψιμους MAOIs, όπως η μοκλοβεμίδη, ο κίνδυνος του συνδρόμου της σεροτονίνης είναι μικρότερος. Παρόλα αυτά, η συγχωρήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με εκλεκτικούς, αναστρέψιμους αναστολείς MAOIs δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο σεροτονίνης: Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης σε ασθενείς που λάμβαναν Εκλεκτικούς Αναστολείς Επαναπορρόληψης της Σεροτονίνης (SSRIs π.χ παροξετίνη, φλουοξετίνη) συγχρόνως με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχωρήγησης του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά όπως οι SSRIs, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όπως η χλωριμιπραμίνη ή η αμιτριπτυλίνη, το St John's wort (*Hypericum perforatum*), η βενλαφαξίνη, οι τριπτάνες, η τραμαδόλη, η πεθιδίνη και η τρυπτοφάνη.

Επιδράσεις της ντουλοξετίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP1A2: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της θεοφυλλίνης, ενός υποστρώματος του CYP1A2, δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη συγχωρήγηση με τη ντουλοξετίνη (60 mg δις ημερησίως).

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2D6: Η ντουλοξετίνη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP2D6. Όταν η ντουλοξετίνη χορηγήθηκε στα 60 mg δις ημερησίως μαζί με μονήρη δόση δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος του CYP2D6, η περιοχή-AUC της δεσιπραμίνης τριπλασιάστηκε. Η συγχωρήγηση της ντουλοξετίνης (40 mg δις ημερησίως) αυξάνει την περιοχή-AUC στη σταθερή κατάσταση της τολτεροδίνης (2 mg δις ημερησίως) κατά 71 %, αλλά δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική του 5-υδρόξυ ενεργού μεταβολίτη της και δεν συνιστάται δοσολογική προσαρμογή. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με φαρμακευτικές ουσίες, που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, (ρισπεριδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs] όπως νορτριπτυλίνη, αμιτριπτυλίνη και ιμιπραμίνη) ειδικά αν τα φάρμακα αυτά έχουν μικρό θεραπευτικό δείκτη (όπως είναι η φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη και μετοπρολόλη).

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

Αντιπηκτικοί και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες: Συστήνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ντουλοξετίνης με από του στόματος αντιπηκτικούς και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, εξαιτίας του δυνητικά αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας από τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές της INR σε ασθενείς που τους συγχορηγήθηκε ντουλοξετίνη με βαρφαρίνη. Παρόλα αυτά η ταυτόχρονη χορήγηση ντουλοξετίνης με βαρφαρίνη σε συνθήκες σταθερής κατάστασης για τις ουσίες αυτές, σε υγιείς εθελοντές, ως μέρος μίας κλινικής φαρμακολογικής μελέτης, δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή της INR από την αρχική κατάσταση ή σε μεταβολή 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 του στόματος.

Αναστολείς του CYP1A2: Επειδή το CYP1A2 εμπλέκεται στο μεταβολισμό της ντουλοξετίνης, η συγχορήγηση της ντουλοξετίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 είναι πιθανό να επιφέρει αύξηση των συγκεντρώσεων της ντουλοξετίνης. Η φλουβοξαμίνη (100 mg ~~άπαξ~~ ημερησίως), ένας ισχυρός αναστολέας του CYP1A2, μείωσε την εμφανή κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα κατά 77 % και προκάλεσε 6-πλάσια αύξηση της AUC_{0-t}. Επομένως, το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2, όπως η φλουβοξαμίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα χορήγησης της ντουλοξετίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα με συστηματική έκθεση (AUC) επιπέδων της ντουλοξετίνης κάτω των μέγιστων της κλινικής έκθεσης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Όπως συμβαίνει με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό ενδέχεται να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση της ντουλοξετίνης στην μητέρα κατά τη κύηση και κοντά στο τοκετό. Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM πρέπει να χορηγείται σε έγκυες μόνον εάν το αναμενόμενο όφελος (για τη μητέρα) δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνουν τον ιατρό τους, σε περίπτωση που μείνουν ή προτίθενται να μείνουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουλοξετίνη.

Γαλουχία

Η απέκκριση της ντουλοξετίνης στο μητρικό γάλα είναι ελάχιστη, όπως αποδείχτηκε από μελέτη 6 ασθενών στη γαλουχία, οι οποίες δε θήλαζαν τα παιδιά τους. Η προσδιοριζόμενη ημερήσια δόση στα νεογνά, σε mg/kg, είναι περίπου 0.14 % της μητρικής δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2). Αφού, η ασφάλεια της ντουλοξετίνης στα νεογνά δεν έχει μελετηθεί, η χρήση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η χορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μπορεί να προκαλέσει καταστολή και ζάλη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται πως αν νοιώσουν καταστολή και ζάλη θα πρέπει να αποφεύγουν πιθανά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο πίνακας 1 παρέχει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αποτελούν αυθόρμητες αναφορές καθώς και αναφορές από τις κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), (που στο σύνολο περιλάμβαναν 6.828 ασθενείς, 4.199 έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και 2.629 έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Οι συνηθέστερα παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος που έλαβαν θεραπεία με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, ξηροστομία, υπνηλία και ζάλη.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/10$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Μέσα σε κάθε ομάδα συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πολύ συχνά	Συχνά	Όχι συχνά	Σπάνια	Πολύ Σπάνια	Αυθόρμητες αναφορές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>					
	Μείωση σωματικού βάρους	Αύξηση σωματικού βάρους Αύξηση Κρεατινοφωσφοκινάσης	Αύξηση χοληστερόλης αίματος		
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>					
	Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία Υπερκοιλιακή αρρυθμία κυρίως κοιλιακή μαρμαρυγή			
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>					
Κεφαλαλγία (14.3 %) Υπνηλία (10.7 %) Ζάλη (10.2 %)	Τρόμος Παραίσθησία	Μυϊκός πόνος Νευρική κατάσταση Διαταραχή στην προσοχή Λήθαργος Δυσγευσία Δυσκινησία Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών Κακή ποιότητα ύπνου	Σπασμοί ¹		Σύνδρομο σεροτονίνης Εξωπυραμιδικά συμπτώματα Ακαθυσία Ψυχοκινητική ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>					
	Θάμβος όρασης	Μυδρίαση Οπτική διαταραχή	Γλαύκωμα		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου</i>					
	Εμβοές ¹	Ίλιγγος Ωταλγία			
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>					
	Χασμουρητό	Συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό Επίσταξη			

<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>					
Ναυτία (24.3 %) Ξηροστομία (12.8 %)	Δυσκοιλιότητα Διάρροια Έμετος Δυσπεψία Μετεωρισμός	Γαστρεντερίτιδα Ερυγές Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα Δυσοσμία του στόματος Αιματοχεσία		Αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>					
		Κατακράτηση ούρων Δυσουρία Δυσκολία στην ούρηση Νυκτουρία Πολυουρία Μειωμένη ροή των ούρων	Μη φυσιολογική οσμή ούρων		
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>					
	Εφίδρωση αυξημένη Εξάνθημα	Νυχτερινοί ιδρώτες Κνίδωση Δερματίτιδα από επαφή Κρύος ιδρώτας Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας Αυξημένη τάση εκχυμώσεων			Αγγειονευρωτικό οίδημα Σύνδρομο Stevens-Johnson
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>					
	Μυοσκελετικός πόνος Μυϊκό σφίξιμο Μυϊκός σπασμός	Μυϊκές δεσμιδώσεις	Τρισμός		
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>					
			Υποθυρεοειδισμός		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>					
	Μειωμένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία (αναφέρθηκε ειδικά σε διαβητικούς ασθενείς)	Αφυδάτωση Υπονατρίαμία		SIADH
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>					
		Λαρυγγίτιδα			
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>					
	Εξάνθημα	Αύξηση αρτηριακής πίεσης Ψυχρότητα άκρων Ορθοστατική υπόταση ² Συγκοπή ²			Υπέρταση Υπερτασική κρίση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>					
	Κόπωση Κοιλιακό άλγος	Αίσθηση μη- φυσιολογική Αίσθηση ψυχρού Δίψα Ρίγη Αίσθημα κακουχίας Αίσθηση θερμού			Θωρακικό άλγος

		Διαταραχές στη βάδιση			
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>					
			Διαταραχή υπερευαισθησίας Αναφυλακτική αντίδραση		
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>					
		Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση) Ηπατίτιδα ³ Οξεία ηπατική βλάβη			Ίκτερος Ηπατική ανεπάρκεια
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>					
	Στυτική δυσλειτουργία	Διαταραχές εκσπερμάτισης Καθυστερημένη εκσπερμάτιση Σεξουαλική δυσλειτουργία Γυναικολογική αιμορραγία	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης		
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>					
	Αϋπνία Διέγερση Γενετήσια ορμή μειωμένη Άγχος Ανώμαλος οργασμός Ανώμαλα όνειρα	Διαταραχή ύπνου Τριγμοί των οδόντων Αποπροσανατολι σμός Απάθεια	Μανία Ψευδαισθήσεις Επιθετικότητα και οργή ⁴		Αυτοκτονικός Ιδεασμός ⁵ Αυτοκτονική συμπεριφορά ⁵

¹Περιπτώσεις σπασμών και περιπτώσεις εμβοών έχουν αναφερθεί μετά τη διακοπή της αγωγής.

²Περιπτώσεις ορθοστατικής υπότασης και συγκοπής έχουν αναφερθεί ειδικά κατά την έναρξη της αγωγής.

³Βλέπε παράγραφο 4.4

⁴Περιπτώσεις επιθετικότητας και οργής έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα στην αρχή της αγωγής ή μετά τη διακοπή της αγωγής.

⁵Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η διακοπή της ντουλοξετίνης (ιδιαίτερος όταν γίνεται αιφνίδια) συχνά οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζάλη, αισθητικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), ανησυχία ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, κεφαλαλγία ευερεθιστότητα, διάρροια, υπερβολική εφίδρωση και ίλιγγος είναι οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γενικά, για τους SSRIs και SNRIs, τα συμβάματα αυτά είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και αυτοπεριοριζόμενα, αν και σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Ως εκ τούτου, συστήνεται όταν η θεραπεία με ντουλοξετίνη δεν κρίνεται πλέον αναγκαία, να πραγματοποιείται η σταδιακή διακοπή της αγωγής με μείωση της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σε τρεις κλινικές μελέτες, οξείας φάσης, διάρκειας 12 εβδομάδων, της ντουλοξετίνης σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος, μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ντουλοξετίνη. Η HbA_{1c} ήταν

σταθερή και στους υπό ντουλοξετίνη και στους υπό εικονικό φάρμακο, ασθενείς. Στη φάση επέκτασης αυτών των κλινικών μελετών, διάρκειας 52 εβδομάδων, παρατηρήθηκε μία αύξηση στην HbA_{1c} και στις δύο θεραπευτικές ομάδες, της ντουλοξετίνης και της συνήθους ιατρικής φροντίδας, αλλά η μέση αύξηση ήταν μεγαλύτερη κατά 0.3 % στους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη. Επίσης, υπήρχε μία μικρή αύξηση στις μετρήσεις του σακχάρου νηστείας και της ολικής χοληστερόλης στην ομάδα ασθενών υπό ντουλοξετίνη ενώ οι εργαστηριακές αυτές μετρήσεις έδειξαν μία μικρή μείωση στην ομάδα της συνήθους ιατρικής φροντίδας.

Ηλεκτροκαρδιογραφήματα ελήφθησαν από 528 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και από 205 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως και 13- εβδομάδων. Το διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό QT-διάστημα στους ασθενείς υπό αγωγή με ντουλοξετίνη, δε διέφερε από εκείνο, που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με εικονικό φάρμακο (placebo). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις των QT, PR, QRS, ή QTcB, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ντουλοξετίνη και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία της ντουλοξετίνης στους ανθρώπους. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολόγησης (της ντουλοξετίνης) μόνης ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, με δόσεις ντουλοξετίνης των 5.400 mg. Περιπτώσεις μοιραίας έκβασης έχουν αναφερθεί, κυρίως με συνδυασμένη με άλλα φάρμακα υπερδοσολόγηση, καθώς επίσης και με χορήγηση μόνης της ντουλοξετίνης σε δόση περίπου 1000 mg. Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολόγησης (με τη χορήγηση μόνο ντουλοξετίνης ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα) περιλαμβάνουν υπνηλία, κώμα, σύνδρομο σεροτονίνης, επιληπτικές κρίσεις έμετος και ταχυκαρδία.

Δεν είναι γνωστό συγκεκριμένο αντίδοτο για τη ντουλοξετίνη, αλλά εάν εμφανισθεί σύνδρομο σεροτονίνης, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ειδικής αγωγής (όπως η χορήγηση κυπροεπταδίνης και/ή έλεγχος θερμοκρασίας σώματος) . Θα 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 πλύση στομάχου μπορεί να ενδείκνυται, εάν εφαρμοσθεί σύντομα μετά την λήψη ή σε ασθενείς με συμπτώματα. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στον περιορισμό της απορρόφησης. Η ντουλοξετίνη έχει μεγάλο όγκο κατανομής και η προκαλούμενη διούρηση, οι περιτοναϊκές πλύσεις και η αιμοδιάλυση, δεν αναμένεται να είναι αποδοτικές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά. Κωδικός ATC: N06AX21.

Η ντουλοξετίνη είναι συνδυασμένος αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-HT) και νοραδρεναλίνης (NA). Επίσης, 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 εξω-κυτταρικών επιπέδων σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου πειραματοζώων.

Η ντουλοξετίνη επανέφερε στο φυσιολογικό επίπεδο τον ουδό του άλγους σε πολλά προκλινικά μοντέλα νευροπαθητικού και φλεγμονώδους άλγους και εξασθένησε την προκύπτουσα από το άλγος συμπεριφορά, σε ένα πρότυπο επιμέμοντος άλγους. Η ανασταλτική δράση της ντουλοξετίνης στο άλγος πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα ενίσχυσης των ανασταλτικών κατιουσών οδών του άλγους στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβητικού νευροπαθητικού άλγους τεκμηριώθηκε σε 2 τυχαιοποιημένης κατανομής, διάρκειας 12 εβδομάδων,

διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), σταθερής δόσης μελέτες σε ενήλικες (22 έως 88 ετών) ασθενείς που έπασχαν από διαβητικό νευροπαθητικό άλγος για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είχαν αποκλειστεί από αυτές τις μελέτες. Η κύρια μέτρηση έκβασης ήταν η εβδομαδιαία μέση τιμή του 24-ώρου άλγους, όπως συλλέχθηκε από το ημερήσιο ημερολόγιο των ασθενών σε μια κλίμακα 11-σημείων κατά Likert.

Και στις δύο μελέτες, η ντουλοξετίνη σε δόσεις των 60mg άπαξ ημερησίως και 60mg δις ημερησίως, μείωσε σημαντικά το άλγος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση αυτή σε μερικούς ασθενείς ήταν εμφανής από την πρώτη εβδομάδα της αγωγής. Η διαφορά στη μέση βελτίωση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών υπό δραστική ουσία δεν ήταν σημαντική. Τουλάχιστον 30 % αναφερθείσα ελάττωση άλγους καταγράφηκε περίπου στο 65 % των ασθενών υπό ντουλοξετίνη συγκριτικά με το 40 % εκείνων υπό εικονικό φάρμακο. Οι αντίστοιχες μετρήσεις για τουλάχιστον 50 % ελάττωση του άλγους ήταν, 50 % και 26 %, αντίστοιχα. Τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης (50 % ή μεγαλύτερη βελτίωση του άλγους) αναλύθηκαν σύμφωνα με το εάν ή όχι οι ασθενείς ένιωθαν υπνηλία κατά τη διάρκεια της αγωγής. Για τους ασθενείς χωρίς υπνηλία, κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 47 % των ασθενών υπό ντουλοξετίνη και στο 27 % των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης με υπνηλία ήταν 60 % για τους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη και 30 % για τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που δεν εμφάνιζαν ελάττωση του άλγους κατά 30 % εντός 60 ημερών της αγωγής, ήταν απίθανο να φθάσουν το επίπεδο αυτό κατά τη διάρκεια περαιτέρω αγωγής.

Σε μία μη-ελεγχόμενη μακροχρόνια μελέτη ανοιχτού σχεδιασμού, η ελάττωση του άλγους σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε οξεία θεραπεία 8- εβδομάδων με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg άπαξ ημερησίως, διατηρήθηκε για επιπλέον 6 μήνες όπως προέκυψε από την μεταβολή του μέσου 24ώρου άλγους στην κλίμακα Brief Pain Inventory (BPI).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ντουλοξετίνη χορηγείται ως μοναδικό εναντιομερές. Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από ένζυμα οξειδωσης (CYP1A2 και το CYP2D6 που εμφανίζει γενετικό πολυμορφισμό). Η οξειδωση ακολουθείται από σύζευξη. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης εμφανίζουν μεγάλη διατομική ποικιλία (γενικά 50-60 %) μερικώς οφειλόμενη στο φύλο, στην ηλικία, στο κάπνισμα και στη μεταβολική κατάσταση του CYP2D6.

Η ντουλοξετίνη απορροφάται καλά μετά την από του στόματος χορήγηση και η C_{max} επιτυγχάνεται 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης ντουλοξετίνης κυμαίνεται από 32 % έως 80 % (με μέση 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. Η ντουλοξετίνη συνδέεται κατά περίπου 96 % με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο. Η ντουλοξετίνη συνδέεται τόσο με την λευκωματίνη όσο και με την αλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν επηρεάζεται από την παρουσία νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα και οι μεταβολίτες αποβάλλονται κυρίως δια των ούρων. Το CYP2D6 καθώς και το CYP1A2 καταλύουν το σχηματισμό των δύο κύριων μεταβολιτών της, της συζευγμένης με γλυκουρονικό, 4-υδρόξυ ντουλοξετίνης και της συζευγμένης μεθειϊκό, 5-υδρόξυ 6-μεθόξυ ντουλοξετίνης. Με βάση *in vitro* μελέτες, οι μεταβολίτες της ντουλοξετίνης στην κυκλοφορία θεωρούνται φαρμακολογικά αδρανείς. Η φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης σε ασθενείς οι οποίοι είναι πτωχοί μεταβολιστές όσον αφορά το CYP2D6, δεν έχει εκτιμηθεί ειδικά. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι, τα επίπεδα πλάσματος της ντουλοξετίνης είναι υψηλότερα στους ασθενείς αυτούς.

Ο χρόνος ημιζωής της ντουλοξετίνης κυμαίνεται από 8 έως 17 ώρες (μέσος χρόνος ημιζωής 12 ώρες). Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η κάθαρση της ντουλοξετίνης από το πλάσμα κυμαίνεται από 22 L/hr έως 46 L/hr (μέση τιμή 36 L/hr). Μετά την χορήγηση μίας δόσης από του στόματος η εμφανής κάθαρση της ντουλοξετίνης από το πλάσμα κυμαίνεται από 33 έως 261 L/hr (μέση τιμή 101 L/hr).

Ειδικοί Πληθυσμοί:

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

Ηλικία: Φαρμακοκινητικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί μεταξύ νεώτερων γυναικών και γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 65 ετών) (η AUC αυξάνεται κατά περίπου 25 % και ο χρόνος ημιζωής είναι κατά περίπου 25 % παρατεταμένος στις ηλικιωμένες γυναίκες), αν και το εύρος των μεταβολών αυτών δεν είναι επαρκές ώστε να απαιτείται δοσολογική αναπροσαρμογή. Ως γενική σύσταση απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4)

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, είχαν διπλάσιες τιμές των C_{max} και AUC της ντουλοξετίνης σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της ντουλοξετίνης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Η μέτρια ηπατοπάθεια (Κατηγορίας B στην ταξινόμηση κατά Child Pugh) επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης. Συγκριτικά με υγιείς εθελοντές η εμφανής κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα ήταν κατά 79 % μικρότερη, ο εμφανής τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερος και η περιοχή-AUC ήταν 3,7 φορές υψηλότερη στους ασθενείς με μέτρια ηπατοπάθεια. Η φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης και των μεταβολιτών της δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Μητέρες που θηλάζουν: Η διάθεση της ντουλοξετίνης έχει μελετηθεί σε 6 γυναίκες που θηλάζαν οι οποίες ήταν τουλάχιστον 12-εβδομάδες μετά το τοκετό. Η ντουλοξετίνη ανιχνεύτηκε στο μητρικό γάλα και οι συγκεντρώσεις στη σταθερή κατάσταση στο μητρικό γάλα ήταν περίπου στο ένα τέταρτο των αντίστοιχων στο πλάσμα. Η ποσότητα της ντουλοξετίνης στο μητρικό γάλα ήταν περίπου 7 μg /ημερησίως με τη χορήγηση δόσης των 40mg δις ημερησίως. Ο θηλασμός δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ντουλοξετίνη δεν είχε γονοτοξικές ιδιότητες σε ένα τυποποιημένο σύνολο δοκιμασιών και δεν είχε επιδράσεις καρκινογένεσης σε αρουραίους. Σε μελέτη καρκινογένεσης αρουραίων παρατηρήθηκαν πολυπύρηνια κύτταρα στο ήπαρ απουσία άλλων ιστοπαθολογικών μεταβολών. Ο υποκείμενος μηχανισμός και η κλινική σημασία του προηγούμενου ευρήματος είναι άγνωστα. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ντουλοξετίνη για 2 χρόνια παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων μόνο στην υψηλή δόση (144 mg/kg /ημερησίως), αλλά αυτά θεωρήθηκαν δευτεροπαθή της επαγωγής των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων. Η σημασία για τον άνθρωπο των ευρημάτων αυτών σε ποντικό δεν είναι γνωστή. Οι θηλυκοί αρουραίοι οι οποίες ελάμβαναν ντουλοξετίνη (45 mg/kg /ημερησίως) προ και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος και σε πρώιμα στάδια της κύησης, εμφάνισαν μειωμένη πρόσληψη τροφής και μειωμένο βάρος σώματος, διαταραχή του οιστρικού κύκλου, μείωση των δεικτών γέννησης ζωντανών εμβρύων και επιβίωσης των απογόνων και καθυστέρηση της ανάπτυξης του απογόνου, σε επίπεδα συστημικής έκθεσης που υπολογίσθηκαν να είναι στο μέγιστο εκείνων της κλινικής έκθεσης (AUC). Σε 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, η οποία εξέταζε μεγαλύτερη δόση ενός διαφορετικού άλατος της ντουλοξετίνης. Σε μελέτη προ/μετά γενετικής τοξικότητας αρουραίων η ντουλοξετίνη προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο επίπεδο της συμπεριφοράς των νεογνών σε επίπεδα συστημικής έκθεσης χαμηλότερα εκείνων της μέγιστης κλινικής έκθεσης (AUC).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Υπρομελλόζη
Υπρομελλόζη Οξική Ηλεκτρική
Σακχαρόζη
Σακχαρόζης σφαιρίδια
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Κιτρικός τριαιθυλεστέρας

Επικάλυψη καψακίου:

60mg:
Ζελατίνη
Λαουρυλοθειικό Νάτριο
Τιτανίου Διοξείδιο (E171)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)
Κίτρινο Οξείδιο Σιδήρου (E172)
Βρώσιμο Μελάνι Λευκού Χρώματος

Βρώσιμο Μελάνι Λευκού Χρώματος περιέχει:

Τιτανίου Διοξείδιο (E171)
Προπυλενογλυκόλη
Κόμμεα λάκκας
Ποβιδόνη

6.2 Ασυνβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προφυλάσσεται από την υγρασία. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιέκτες-blister Πολυβινυλοχλωριδίου (PVC), Πολυαιθυλενίου (PE) και Πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου (PCTFE) επικαλυμμένοι με φύλλο αλουμινίου.

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60mg διατίθεται σε συσκευασίες των 28 και 98 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/471/011-012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

8 Οκτωβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Lilly S.A.
Avda. de la Industria N° 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Ισπανία

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΕΠΙΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίζει πως το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 5.2 του Απριλίου 2009 όπως παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1. της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεσμεύεται να διεξάγει τις μελέτες και τις πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στην αναθεώρηση 0 της 24^{ης} Απριλίου 2008 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου, που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας και οποιαδήποτε άλλη αναθεώρηση του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου όπως συμφωνήθηκε από τη CHMP.

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, το αναθεωρημένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου θα πρέπει να κατατεθεί ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπλέον, θα πρέπει να κατατεθεί αναθεωρημένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου:

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στις υπάρχουσες Προδιαγραφές Ασφάλειας, στο Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις ενέργειες που έχουν τεθεί για την ελαχιστοποίηση κινδύνου
- Μέσα σε 60 ημέρες από την επίτευξη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)
- Μετά από αίτημα του EMEA

ΕΠΠΑ

Ο κύκλος κατάθεσης των Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) του Duloxetine Boehringer Ingelheim θα είναι αντίστοιχος με εκείνον του προϊόντος αναφοράς, Ariclim, εκτός εάν οριστεί διαφορετικά.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ 30 MG ΣΚΛΗΡΑ ΓΑΣΤΡΟΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΚΑΨΑΚΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια.
Ντουλοξετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 30 mg ντουλοξετίνη (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σακχαρόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια
28 σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια
98 σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χορήγηση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ
30 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια
Ντουλοξετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙΑ ΓΙΑ 60 MG ΣΚΛΗΡΑ ΓΑΣΤΡΟΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΚΑΨΑΚΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια.
Ντουλοξετίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 60 mg ντουλοξετίνη (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σακχαρόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια
98 σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χορήγηση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ
60 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια.
Ντουλοξετίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια
DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια
Ντουλοξετίνη (ως υδροχλωρική)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
3. Πώς να πάρετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης στο νευρικό σύστημα.

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM χορηγείται στους ενήλικες για τη θεραπεία μίας κατάστασης που ονομάζεται διαβητικό νευροπαθητικό άλγος (συχνά περιγράφεται σαν καυστικός, διαπεραστικός, διαξιφιστικός ή πόνος σαν από ηλεκτρική εκκένωση ή κέντρισμα εντόμων. Είναι πιθανόν να υπάρχει απουσία αίσθησης στην προσβεβλημένη περιοχή, ή ερεθίσματα όπως η αφή, το θερμό, το ψυχρό ή η πίεση να προκαλούν πόνο).

Η επίδραση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ενδέχεται να είναι αξιοσημείωτη σε πολλούς ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος από την 1^η εβδομάδα της αγωγής.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

ΜΗΝ πάρετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM εάν:

- έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στη ντουλοξετίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
- έχετε ηπατική πάθηση
- έχετε σοβαρή νεφροπάθεια
- λαμβάνετε ή λάβατε κατά τις τελευταίες 14 ημέρες, άλλο αντικαταθλιπτικό φάρμακο γνωστό ως αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ) (βλέπε επίσης την παράγραφο παρακάτω: 'Λήψη άλλων φαρμάκων')
- παίρνετε φλουβοξαμίνη η οποία συνήθως χορηγείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, σιπροφλοξασίνη, ή ενοξασίνη τα οποία χορηγούνται για τη θεραπεία κάποιων λοιμώξεων

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν πρέπει να λάβετε DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Οι παρακάτω αποτελούν αιτίες για τις οποίες το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ενδέχεται να μην ενδείκνυται για εσάς. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας, πριν λάβετε αυτό το φάρμακο εάν:

- λαμβάνετε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης (βλέπε 'Λήψη άλλων φαρμάκων')
- λαμβάνεται St. John's Wort, φυτικά σκευάσματα που περιέχουν (Hypericum perforatum/βαλσαμόχαρτο/υπερικό)
- πάσχετε από νεφρικό νόσημα
- είχατε επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς)
- είχατε μανία
- πάσχετε από διπολική διαταραχή
- έχετε προβλήματα με τα μάτια σας, όπως ορισμένες μορφές γλαυκώματος (αυξημένη πίεση στα μάτια)
- έχετε ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών (τάση να αναπτύσσετε μώλωπες)
- διατρέχετε κίνδυνο χαμηλών επιπέδων νατρίου
- λαμβάνετε κάποιο άλλο φάρμακο το οποίο μπορεί να προκαλέσει βλάβη του ήπατος
- λαμβάνετε άλλα φάρμακα που περιέχουν ντουλοξετίνη
- έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα (βλέπε στο τέλος της παραγράφου 2)
- σκέφτεστε να σταματήσετε να παίρνετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (βλέπε παράγραφο 3)

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μπορεί να σας προκαλέσει αίσθημα ανησυχίας ή αδυναμία να καθίσετε ή να παραμείνετε ακίνητος(η). Να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν σας συμβαίνει αυτό.

Αυτοκτονικές σκέψεις και επιδείνωση της κατάθλιψης ή της αγχώδους διαταραχής σας

Εάν έχετε κατάθλιψη και/ή αγχώδης διαταραχή μπορεί να έχετε συμπτώματα που περιλαμβάνουν σκέψεις αυτοκαταστροφικές ή αυτοκτονίας. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αυξηθούν όταν ξεκινήσετε τη λήψη των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, αφού τα φάρμακα αυτά χρειάζονται χρόνο για να αρχίσει η δράση τους, συνήθως δύο περίπου εβδομάδες αλλά μερικές φορές και περισσότερο. Είναι πιθανό να έχετε τις εξής σκέψεις εάν:

- είχατε στο παρελθόν σκέψεις αυτοκτονίας ή αυτοκαταστροφικές.
- είστε νέος ενήλικας. Πληροφορίες από κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη πιθανότητα αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε ενήλικες ηλικίας κάτω των 25 ετών με ψυχιατρικές καταστάσεις, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά.

Εάν έχετε σκέψεις αυτοκαταστροφικές ή αυτοκτονίας οποιαδήποτε στιγμή, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε άμεσα στο νοσοκομείο.

Ισως να βρείτε χρήσιμη τη συζήτηση με έναν συγγενή ή με έναν φίλο σας, να του πείτε ότι έχετε κατάθλιψη ή αγχώδη διαταραχή και να του ζητήσετε να διαβάσει το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε να τους ζητήσετε να σας πουν εάν νομίζουν πως η κατάθλιψη σας ή η αγχώδης διαταραχή σας χειροτερεύει ή εάν ανησυχούν για αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Χορήγηση σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών

Κανονικά, το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Επίσης, θα πρέπει να γνωρίζετε ότι ασθενείς κάτω των 18 ετών, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως απόπειρες αυτοκτονίας, αυτοκτονικός ιδεασμός και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιθετική συμπεριφορά και οργή), όταν λάβουν αυτά τα φάρμακα. Παρά τον ανωτέρω γενικό κανόνα, ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM σε ασθενείς κάτω των 18 ετών όταν κρίνει ότι είναι η κατάλληλη θεραπεία. Εάν ο γιατρός σας έχει χορηγήσει DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM σε ασθενή κάτω των 18 ετών και θέλετε περισσότερες πληροφορίες, παρακαλούμε να επικοινωνήσετε μαζί του. Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα συμπτώματα που αναφέρονται ανωτέρω εμφανιστεί ή επιδεινωθεί κατά τη λήψη DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM σε ασθενή

κάτω των 18 ετών. Επιπλέον, τα δεδομένα ασφάλειας μακροχρόνιας χορήγησης, αναφορικά με τη σωματική ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη κατά τη λήψη DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, σε αυτή την ομάδα ασθενών, δεν έχουν ακόμη καθοριστεί.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή εάν έχετε πάρει πρόσφατα, οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, ακόμη και αυτά που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή. Το δραστικό συστατικό του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, η ντουλοξετίνη, διατίθεται και σε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση ασθενειών:

- για τη κατάθλιψη, το άγχος και για την ακράτεια ούρων

Η λήψη περισσότερων από ένα από αυτά τα φάρμακα, ταυτόχρονα, πρέπει να αποφεύγεται. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν ήδη λαμβάνετε άλλα φάρμακα που περιέχουν ντουλοξετίνη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μαζί με άλλα φάρμακα. **Πριν την έναρξη ή τη διακοπή λήψης άλλων φαρμάκων, ακόμα και φαρμάκων για τα οποία δεν απαιτείται ιατρική συνταγή καθώς και φυτικής προέλευσης σκευάσματα, ενημερώστε το γιατρό σας.**

Να ενημερώσετε το γιατρό σας σε περίπτωση που λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα αυτά:

Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (MAOIs): Δεν πρέπει να λάβετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM εάν λαμβάνετε ή έχετε πρόσφατα λάβει εντός των τελευταίων 14 ημερών, άλλο αντικαταθλιπτικό φάρμακο που ονομάζεται αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (MAOI). Η ταυτόχρονη λήψη ενός MAOI με ορισμένα συνταγογραφούμενα φάρμακα, περιλαμβανομένου και του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ή ακόμη και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της λήψης του MAOI και πριν ξεκινήσετε την θεραπεία με το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Επίσης, πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 5 ημέρες μετά τη διακοπή της λήψης του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM και προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε ένα MAOI.

Φάρμακα που προκαλούν υπνηλία: Τα φάρμακα αυτά, συνταγογραφούνται από το γιατρό σας και περιλαμβάνουν τις βενζοδιαζεπίνες, τα ισχυρά αναλγητικά, τα αντιψυχωτικά, τη φαινοβαρβιτάλη, τα αντιϊσταμινικά.

Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης: οι τριπτάνες, η τραμαδόλη, η τρυπτοφάνη, τα αντικαταθλιπτικά-SSRIs (όπως είναι η παροξετίνη και η φλουοξετίνη), τα τρικυκλικά (όπως η χλωριμιπραμίνη, η αμιτριπυλίνη, η πεθιδίνη, το St John's wort /βαλσαμόχορτο και η βενλαφαξίνη). Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν εμφανισθεί οποιοδήποτε ασύνηθες σύμπτωμα ενώ λαμβάνετε τα φάρμακα αυτά μαζί με το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, πρέπει να ενημερώσετε άμεσα το γιατρό σας.

Από του στόματος αντιπηκτικά: φάρμακα που διαλύουν τους θρόμβους στο αίμα. Αυτά τα φάρμακα μπορεί πιθανόν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Λήψη του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM με τροφές και ποτά

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Θα πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί εάν καταναλώνετε αλκοόλ ενώ λαμβάνετε θεραπεία με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Κόηση και θηλασμός

Να συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Ενημερώστε το γιατρό σας, εάν:

- μέινετε έγκυος ή αν προσπαθείτε κάτι τέτοιο, ενώ λαμβάνετε θεραπεία με DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Θα πρέπει να πάρετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μόνον αφού έχετε συζητήσει με το γιατρό σας, για τα πιθανά οφέλη για σας και για τους ενδεχόμενους κινδύνους για το έμβρυο.

- θηλάζετε. Η χορήγηση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM κατά τη γαλουχία δε συνιστάται. Αναζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

Να συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μπορεί να σας κάνει να νοιώθετε υπνηλία ή ζάλη. Μην οδηγείτε ή μη χειρίζεσθε εργαλεία ή μηχανήματα, έως ότου διαπιστώσετε πόσο σας επηρεάζει το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM περιέχει **σακχαρόζη**. Εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, να συζητήσετε με το γιατρό σας πριν λάβετε το φάρμακο αυτό.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Πάντοτε να παίρνετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η **συνήθης δόση** του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM είναι 60 mg ντουλοξετίνη μία φορά την ημέρα, αν και ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει τη δοσολογία που είναι κατάλληλη για εσάς.

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα. Να καταπίνετε ολόκληρο το καψάκιο μαζί με ποσότητα νερού.

Για να θυμάστε τη λήψη του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, μπορεί να σας διευκολύνει να το λαμβάνετε την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Συζητήστε με το γιατρό σας για πόσο χρόνο θα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Μη σταματήσετε να λαμβάνετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM εάν δεν το αναφέρετε προηγουμένως στο γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM από την κανονική
Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας, εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM από αυτή που σας έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Εάν ξεχάσετε να λάβετε μία δόση, λάβετε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν έχει έλθει η ώρα για την επόμενη δόση σας, αφήστε την δόση που ξεχάσατε και πάρτε μόνο μία δόση, όπως συνήθως. Μην πάρετε διπλάσια δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Μην πάρετε μεγαλύτερη ποσότητα DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM από την ημερήσια που σας έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

ΜΗ διακόπτετε τη λήψη του φαρμάκου σας εάν δεν συμβουλευθείτε πρώτα το γιατρό σας, ακόμη κι εάν νιώθετε καλύτερα. Εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι δεν χρειάζεστε πλέον τη θεραπεία με το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, θα σας υποδείξει να μειώσετε σταδιακά τη λήψη της δόσης, για διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων, πριν σταματήσετε την αγωγή σας. Ορισμένοι ασθενείς που διακόπτουν αιφνίδια τη λήψη του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM παρουσίασαν συμπτώματα όπως:

- ζάλη, αίσθηση τσιμπημάτων από βελόνες, αναστάτωση στον ύπνο (έντονα όνειρα, εφιάλτες, αδυναμία να κοιμηθούν), ανησυχία ή διέγερση, άγχος, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή

αδιαθεσία (έμετος), τρόμος (τρέμουλο), κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, διάρροια, υπερβολική εφίδρωση ή ίλιγγο.

Τα συμπτώματα αυτά συνήθως δεν είναι σοβαρά και εξαφανίζονται σε λίγες ημέρες, αλλά εάν έχετε συμπτώματα που σας ενοχλούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας για οδηγίες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μπορεί να έχει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αντιδράσεις αυτές είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες και συχνά εξαφανίζονται σε μικρό χρόνο.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε περισσότερους από 10 στους 100 ασθενείς υπό θεραπεία)

- αδιαθεσία (ναυτία), υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη και ξηροστομία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 100 ασθενείς υπό θεραπεία)

- κόπωση, ανώμαλος ύπνος, άγχος, αίσθηση διέγερσης ή μη φυσιολογικά όνειρα
- τρόμος ή αιμωδία, περιλαμβανομένης αυτής που εντοπίζεται στο δέρμα
- διάρροια, δυσκοιλιότητα, αδιαθεσία (έμετος), οπισθοστερνικό καύσος, κοφτή ανάσα, στομαχικός πόνος
- εμβοές (όταν ακούτε ήχους εντός του αυτιού σας αλλά δεν υπάρχει εξωτερικός ήχος)
- θολή όραση
- αίσθηση έντονων καρδιακών παλμών στο θώρακα, εξάψεις, αυξημένη εφίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες
- προβλήματα στύσης, μειωμένη σεξουαλική όρμη
- (κνησμούδες) εξάνθημα
- μυϊκός πόνος, μυϊκό σφίξιμο, μυϊκός σπασμός
- αυξημένο χασμουρητό
- απώλεια όρεξης, μείωση βάρους

Μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1.000 ασθενείς υπό θεραπεία)

- φλεγμονή στο φάρυγγα
- αίσθηση αποπροσανατολισμού, αίσθηση υπνηλίας, απουσία κινήτρων ενεργοποίησης
- διαφορετική γεύση των πραγμάτων από τη συνήθη, διαταραγμένη προσοχή, δυσκαμψία, σπασμοί και ακούσιες μυϊκές κινήσεις, μυϊκές δεσμιδώσεις, μη φυσιολογικός τρόπος βάδισης
- κακή ποιότητα ύπνου
- σύνδρομο ανήσυχων ποδών
- ερυγές (ρέψιμο), δυσπεψία, γαστρεντερίτιδα
- ίλιγγος, ωταλγία
- φλεγμονή του ήπατος που μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό άλγος
- διαστολή της κόρης (του σκοτεινού κέντρου του ματιού), οπτική διαταραχή
- γρήγορος ή ανώμαλος καρδιακός παλμός
- σεξουαλικά προβλήματα, μεταβολές στην εκσπερμάτιση και ανώμαλος οργασμός.
- μη φυσιολογική περίοδος, συμπεριλαμβανομένων των βαρέων ή παρατεταμένων περιόδων.
- αλλεργικές αντιδράσεις, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, φυσαλίδες ή ευαισθησία στο ηλιακό φως.
- αυξημένη αρτηριακή πίεση, αίσθηση ψυχρού στα δάκτυλα των ποδιών και/ή των χεριών, ζάλη (κυρίως σε απότομη έγερση), κρύος ιδρώτας, ρίγος ή λιποθυμία
- αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα

- ανάγκη ούρησης περισσότερο από το κανονικό, ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, δυσκολία ή ανικανότητα στην ούρηση ή μείωση της ροής των ούρων
- τριγμός οδόντων, αίσθηση θερμού/ψυχρού, δίψα, συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό, ρινική αιμορραγία
- αύξηση βάρους

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 10.000 ασθενείς υπό θεραπεία)

- υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένα
- αφυδάτωση
- μανία (μία πάθηση με συμπτώματα την υπερκινητικότητα, τις φευγαλέες σκέψεις και τη μειωμένη ανάγκη για ύπνο)
- κακή αναπνοή
- αυξημένη πίεση στα μάτια (γλαύκωμα)
- συμπτώματα εμμηνόπαυσης
- μυϊκές συσπάσεις του μυός της γνάθου
- αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης αίματος, χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (τα συμπτώματα είναι αίσθηση αδιαθεσίας και αδυναμία μυών ή αίσθηση σύγχυσης)
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη ή αναφυλακτική αντίδραση
- κρίσεις

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

- εμπειρία ψευδαισθήσεων, αυτοκτονικές σκέψεις, αυτοκτονική συμπεριφορά, επιθετικότητα και θυμός
- αίσθημα ανησυχίας ή αδυναμίας να καθίσετε ή να παραμείνετε ακίνητος(η) ή ‘Σύνδρομο σεροτονίνης’ (μία σπάνια αντίδραση που μπορεί να επιφέρει αίσθηση μεγάλης ευφορίας, υπνηλία, αδεξιότητα, ανησυχία, αίσθηση μέθης, πυρετός, εφίδρωση ή δυσκαμψία μυών)
- εμφάνιση κόκκινου αίματος στα κόπρανα, εμετός με αίμα ή μαύρα, σαν πίσσα κόπρανα
- ασυνήθης οσμή ούρων
- θωρακικό άλγος
- σύνδρομο ανεπαρκούς έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)
- κίτρινος χρωματισμός του δέρματος (ίκτερος), ηπατική ανεπάρκεια, σύνδρομο Stevens-Johnson, ξαφνικό οίδημα δέρματος ή βλεννώδης μεμβράνη (αγγειοοίδημα)

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Η **δραστική** ουσία είναι η ντουλοξετίνη.

Κάθε καψάκιο περιέχει 30 mg ή 60 mg ντουλοξετίνη (ως υδροχλωρική).

Τα **άλλα** συστατικά είναι τα εξής:

Περιεχόμενο καψακίου: υπομελλόζη, υπομελλόζη οξική-ηλεκτρική, σακχαρόζης σφαιρίδια, τάλκης, τιτανίου διοξείδιο (E171), κιτρικός τριαιθυλεστέρας.

(βλέπε στο τέλος της Παραγράφου 2 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη σακχαρόζη)

Σώμα καψακίου: ζελατίνη, λαουρυλοθειικό νάτριο, τιτανίου διοξείδιο (E171), ινδικοκαρμίνιο (E132), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172) (μόνον στα 60 mg) και βρώσιμο μελάνι πράσινου χρώματος (μόνον στα 30 mg) ή βρώσιμο μελάνι λευκού χρώματος (μόνον στα 60 mg).

Βρώσιμο Μελάνι Πράσινου χρώματος: συνθετικό μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172), συνθετικό κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη, κόμμεα λάκκας.

Βρώσιμο Μελάνι Λευκού χρώματος: τιτανίου διοξείδιο (E171), προπυλενογλυκόλη, κόμμεα λάκκας, ποβιδόνη.

Εμφάνιση του DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM είναι σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο.

Κάθε καψάκιο DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM περιέχει μικροσφαιρίδια (pellets) δραστικής ουσίας-υδροχλωρικής ντουλοξετίνης με επικάλυψη για την προστασία αυτής από το γαστρικό οξύ.

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες: 30 mg και 60 mg.

Το καψάκιο των 30 mg έχει ένα αδιαφανές λευκού χρώματος σώμα, με τυπωμένο το '30 mg' και αδιαφανές μπλε χρώματος κάλυμμα, με τυπωμένο τον αριθμητικό κωδικό '9543'.

Το καψάκιο των 60 mg έχει ένα αδιαφανές πράσινου χρώματος σώμα, με τυπωμένο το '60 mg' και αδιαφανές μπλε χρώματος κάλυμμα, με τυπωμένο τον αριθμητικό κωδικό '9542'.

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg διατίθεται σε συσκευασίες (blisters) των 7, 28 και 98 καψακίων.

Το DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg διατίθεται σε συσκευασίες (blisters) των 28 και 98 καψακίων.

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες σε κάθε χώρα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία.

Παραγωγός: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Ισπανία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.

Tél/Tel: +32 27 73 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Tel: + 37 2 60 80 940

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.

Tel: + 34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.

Tel: + 354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Tel: + 39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH

Tel.: +370 37 47 39 22

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 30 6 02 59 14

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH

Tel: +43 1 80 105 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 440 3300

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda

Tel: +351 21 313 53 00

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma

Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky

Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB

Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.

Tel: +44 (0) 1256 315999

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού (EMA): <http://www.emea.europa.eu>.