

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Onelar 30 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 30 mg ντουλοξετίνη (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις: κάθε καψάκιο περιέχει 76,5 mg σακχαρόζη και 0,0009 mg καρμιοΐσινης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο.

Σκληρά καψάκια ζελατίνης, μεγέθους «3», μήκους περίπου 15,9 mm, με λευκό σώμα και μπλε καπάκι που περιέχει υπόλευκα σφαιρίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.

Για τη θεραπεία του διαβητικού περιφερικού νευροπαθητικού άλγους.

Για τη θεραπεία της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής.

Το Onelar ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες.

Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Μείζων καταθλιπτική διαταραχή

Η δοσολογία έναρξης, καθώς και η συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης, είναι 60 mg άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Δοσολογίες άνω των 60 mg άπαξ ημερησίως, έως την

ανώτερη δόση των 120 mg την ημέρα, έχουν αξιολογηθεί αναφορικά με την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Εντούτοις, δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις που να υποδηλώνουν ότι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική συνιστώμενη δόση μπορεί να ωφεληθούν από την αύξηση της δοσολογίας.

Συνήθως, η θεραπευτική ανταπόκριση παρατηρείται μετά από την πάροδο 2-4 εβδομάδων αγωγής.

Μετά την παγίωση της αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης, συστήνεται η συνέχιση της θεραπείας για αρκετούς μήνες, ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση υποτροπής. Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ντουλοξετίνη και έχουν ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης, περαιτέρω μακροχρόνια θεραπεία με δόσεις από 60 έως 120 mg/ημέρα πρέπει να εξετάζεται.

Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή

Η συνιστώμενη δοσολογία έναρξης για τους ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή είναι 30 mg άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τη λήψη τροφής. Στους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί στα 60 mg, η οποία είναι η συνήθης δοσολογία συντήρησης στους περισσότερους ασθενείς.

Στους ασθενείς με συνυπάρχουσα μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η δοσολογία έναρξης και συντήρησης είναι 60 mg άπαξ ημερησίως (παρακαλείσθε να δείτε επίσης τη συνιστώμενη δοσολογία ανωτέρω).

Δόσεις έως και 120 mg ημερησίως έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές και έχουν αξιολογηθεί αναφορικά με την ασφάλεια στις κλινικές δοκιμές. Για τους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 60 mg, θα πρέπει να εξετάζεται αύξηση της δόσης στα 90 mg ή 120 mg. Οι αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα του ασθενούς.

Μετά την παγίωση της ανταπόκρισης, συστήνεται να συνεχίζεται η θεραπεία για αρκετούς μήνες, ώστε να αποφεύγεται η υποτροπή.

Διαβητικό περιφερικό νευροπαθητικό άλγος

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 αξιολογηθεί αναφορικά με την ασφάλεια σε κλινικές δοκιμές. Οι συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα εμφανίζουν μεγάλη 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 μετά από αυτό το χρονικό διάστημα είναι απίθανη.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται δοσολογική προσαρμογή σε ηλικιωμένους ασθενείς με μόνο κριτήριο την ηλικία τους. Εντούτοις, όπως και με άλλα φάρμακα, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών, ιδιαίτερα με ντουλοξετίνη στα 120 mg ημερησίως για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ή τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, για τις οποίες τα δεδομένα είναι περιορισμένα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ντουλοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής λόγω προβληματισμών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

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

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

Διακοπή της θεραπείας

Η αιφνίδια διακοπή της αγωγής πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η αγωγή του Onelar, 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 συνεχίσει να ελαττώνει τη δοσολογία, αλλά με πλέον βαθμιαίο ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Onelar 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 Onelar 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 δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η έναρξη αγωγής με Onelar αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση που θα μπορούσε να εκθέσει τους ασθενείς σε ενδεχόμενο κίνδυνο υπερτασικών κρίσεων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μανία και επιληπτικές κρίσεις

Το Onelar θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας ή με διάγνωση

διπολικής διαταραχής και/ή επιληπτικών κρίσεων.

Μυδρίαση

Μυδρίαση έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με τη χορήγηση της ντουλοξετίνης, επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Opelar σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, ή σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης κρίσης οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός

Η ντουλοξετίνη έχει συσχετισθεί με μία αύξηση της αρτηριακής πίεσης και με κλινικά σημαντική υπέρταση σε μερικούς ασθενείς. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στη νοραδρενεργική δράση της ντουλοξετίνης. 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 επηρεάσουν το μεταβολισμό της (βλέπε παράγραφο 4.5). Μείωση της δόσης ή σταδιακή διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν παρατεταμένη αύξηση στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με ντουλοξετίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με ντουλοξετίνη σε ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν μη-ελεγχόμενη υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Σύνδρομο σεροτονίνης

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

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

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

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να είναι πιο συχνές με τη συγχρηγήση του Onelar με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το St John's wort (Hypericum perforatum).

Αυτοκτονία

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

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

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

αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

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

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

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος: Όπως συμβαίνει με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με παρόμοια φαρμακολογική δράση (αντικαταθλιπτικά), μεμονωμένες περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της. Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για την αυτοκτονικότητα στην κατάθλιψη, βλέπε ανωτέρω. Οι ιατροί πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να αναφέρουν οποιεσδήποτε σκέψεις και συναισθήματα δυσφορίας οποτεδήποτε.

Χορήγηση σε παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών

Το Opelar δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιθετική συμπεριφορά και οργή), παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που έλαβαν αγωγή με αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Σε περίπτωση που, βάσει κλινικής ανάγκης, ληφθεί απόφαση χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο 5.1). Επιπλέον, δεν υφίστανται δεδομένα ασφάλειας για μακροχρόνια χρήση σε παιδιά και εφήβους αναφορικά με τη σωματική ανάπτυξη, την ωρίμανση, καθώς και τη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη των ασθενών αυτών (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αιμορραγία

Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγικών διαταραχών, όπως εκχυμώσεις, πορφύρα και γαστρεντερική αιμορραγία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και με αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης (SNRIs), περιλαμβανομένης και της ντουλοξετίνης. Η ντουλοξετίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστάται προσοχή, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και/ή

φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστή επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ΜΣΑΦ ή ακετυσαλικυλικό οξύ), καθώς και σε ασθενείς με γνωστή αιμορραγική διάθεση.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία έχει αναφερθεί όταν χορηγείται ντουλοξετίνη, περιλαμβανομένων των περιπτώσεων εκείνων που το νάτριο στον ορό του αίματος είναι μικρότερο των 110 mmol/l. Η υπονατριαιμία ενδέχεται να οφείλεται στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων υπονατριαιμίας αναφέρθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα συνδυαζόμενη με πρόσφατο ιστορικό, ή κατάσταση που προδιαθέτει σε διαταραχή του ισοζυγίου υγρών. 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.

Διακοπή της θεραπείας

Συμπτώματα απόσυρσης είναι συχνά όταν διακόπτεται η αγωγή, ιδιαίτερος όταν η θεραπεία διακοπεί αιφνιδίως (βλέπε παράγραφο 4.8). Στις κλινικές δοκιμές, ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την αιφνίδια διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν περίπου στο 45% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Opelar και στο 23% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης με τους SSRIs και SNRIs μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της διάρκειας και της δόσης της θεραπείας και του ρυθμού 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, εμφανίζονται 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).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση 120 mg ντουλοξετίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και γενικευμένη αγχώδη διαταραχή είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών όσον αφορά στη μέγιστη δοσολογία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ακαθησία/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 συμβεί εντός των πρώτων μερικών εβδομάδων της αγωγής. Στους ασθενείς που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ντουλοξετίνη

Η ντουλοξετίνη διατίθεται με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες σε αρκετές ενδείξεις (για τη θεραπεία του διαβητικού νευροπαθητικού άλγους, για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, για τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και για την ακράτεια ούρων από προσπάθεια). Η 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 εμφανίστηκε 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

Το Onelar περιέχει σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της φρουκτόζης, δυσαπορρόφησης της γαλακτόζης-γλυκόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Καρμοϊσίνη

Το Onelar περιέχει καρμοϊσίνη που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs): Λόγω του κινδύνου του συνδρόμου της σεροτονίνης, η

ντουλοξετίνη δεν πρέπει να συγχρηγείται 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 Onelar και πριν την έναρξη της αγωγής με έναν MAOI (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η συγχρηγήση του Onelar με εκλεκτικούς, αναστρέψιμους MAOIs, όπως η μοκλοβεμίδη, δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός MAOI και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με Onelar (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP1A2: Επειδή το CYP1A2 εμπλέκεται στο μεταβολισμό της ντουλοξετίνης, η συγχρηγήση 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 τη φαινομενική κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα κατά 77% περίπου και προκάλεσε 6-πλάσια αύξηση της AUC_{0-t}. Επομένως, το Onelar δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2, όπως η φλουβοξαμίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα ΚΝΣ: Ο κίνδυνος χορήγησης της ντουλοξετίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο ΚΝΣ, εκτός των περιπτώσεων που περιγράφονται στην παρούσα παράγραφο, δεν έχει συστηματικά μελετηθεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν το Onelar λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες, περιλαμβανομένου του αλκοόλ και των κατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων (όπως οι βενζοδιαζεπίνες, τα μορφινομιμητικά, τα αντιψυχωσικά, η φαινοβαρβιτάλη, τα κατασταλτικά αντιϊσταμινικά).

Σεροτονινεργικοί παράγοντες: Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης σε ασθενείς που λάμβαναν SSRIs/SNRIs συγχρόνως με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες. Συστήνεται προσοχή σε περίπτωση συγχρηγήσης του Onelar με σεροτονινεργικούς παράγοντες, όπως οι SSRIs, οι SNRIs, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η χλωριμιπραμίνη ή η αμιτριπυλίνη, οι MAOIs, όπως η μοκλοβεμίδη ή η λινεζολίδη, το St John's wort (*Hypericum perforatum*) ή οι τριπτάνες, η βουπρενορφίνη, η τραμαδόλη ή η πεθιδίνη και η τρυπτοφάνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της ντουλοξετίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της

θεοφυλλίνης, ενός υποστρώματος του CYP1A2, δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη συγχορήγηση με τη ντουλοξετίνη (60 mg δις ημερησίως).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6: Η ντουλοξετίνη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP2D6. Όταν η ντουλοξετίνη χορηγήθηκε σε μία δόση των 60 mg δις ημερησίως μαζί με μία άπαξ δόση δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος του CYP2D6, η επιφάνεια-AUC της δεσιπραμίνης τριπλασιάστηκε. Η συγχορήγηση της ντουλοξετίνης (40 mg δις ημερησίως) αυξάνει την επιφάνεια-AUC στη σταθεροποιημένη κατάσταση της τολτεροδίνης (2 mg δις ημερησίως) κατά 71%, αλλά δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του 5-υδροξυ μεταβολίτη της και δεν συνιστάται δοσολογική προσαρμογή. Συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται το Opelar με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 (ρισπεριδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs], όπως νορτριπυλίνη, αμιτριπυλίνη και ιμιπραμίνη), ειδικά αν έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (όπως είναι η φλεκαϊνίδη, προπαφαιρόνη και μετοπρολόλη).

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

Αντιπηκτικοί και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες: Πρέπει να δίνεται 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 αναφερθεί αυξημένες τιμές της INR σε ασθενείς που τους συγχορηγήθηκε ντουλοξετίνη με βαρφαρίνη. Παρόλα αυτά, η ταυτόχρονη χορήγηση ντουλοξετίνης με βαρφαρίνη σε συνθήκες σταθερής κατάστασης, 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.

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 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα, η ντουλοξετίνη δεν επηρέασε την ανδρική γονιμότητα, και οι επιδράσεις στις γυναίκες παρατηρήθηκαν μόνο σε δόσεις που προκάλεσαν μητρική τοξικότητα.

Κόηση

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

Δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης δεν υποδηλώνουν συνολικό αυξημένο κίνδυνο μείζονος συγγενούς δυσπλασίας (μία από τις ΗΠΑ συμπεριλάμβανε 2.500 που εκτέθηκαν σε ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και μία από την ΕΕ συμπεριλάμβανε 1.500 που εκτέθηκαν σε ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου). Η ανάλυση για συγκεκριμένες δυσπλασίες, όπως καρδιακές δυσπλασίες, δείχνει ασαφή αποτελέσματα.

Στη μελέτη της ΕΕ, η έκθεση της μητέρας στη ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια της προχωρημένης εγκυμοσύνης (οποιαδήποτε στιγμή από την ηλικία κύησης των 20 εβδομάδων έως τον τοκετό) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (λιγότερο από 2 φορές, που αντιστοιχεί σε περίπου 6 επιπλέον πρόωρες γεννήσεις ανά 100 γυναίκες που έλαβαν ντουλοξετίνη σε προχωρημένη εγκυμοσύνη). Η πλειοψηφία εμφανίστηκε μεταξύ της 35ης και 36ης εβδομάδας κύησης. Αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη των ΗΠΑ.

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

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το τέλος της, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της επιμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στα νεογνά (PPHN).

Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί η συσχέτιση της PPHN στην αγωγή με αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης (SNRIs), δεν μπορεί να αποκλειστεί ο ενδεχόμενος κίνδυνος από τη χορήγηση της ντουλοξετίνης, λαμβάνοντας υπόψη το σχετιζόμενο μηχανισμό δράσης (αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

Όπως συμβαίνει με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό ενδέχεται να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση της ντουλοξετίνης στη μητέρα κατά την κύηση και κοντά στον τοκετό. Τα συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται με τη χορήγηση της ντουλοξετίνης μπορεί να περιλαμβάνουν υποτονία, τρόμο, εκνευρισμό, προβλήματα στη σίτιση,

αναπνευστική δυσχέρεια και επιληπτικές κρίσεις. Η πλειοψηφία των περιστατικών έχουν συμβεί είτε κατά τη γέννηση ή εντός ολίγων ημερών από τη γέννηση του νεογνού.

Το Onelar 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 συμβουλευούνται να ενημερώνουν τον ιατρό τους, σε περίπτωση που μείνουν, ή προτίθενται να μείνουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Η απέκκριση της ντουλοξετίνης στο μητρικό γάλα είναι ελάχιστη, όπως αποδείχτηκε από μελέτη 6 ασθενών στη γαλουχία, οι οποίες δεν θήλαζαν τα παιδιά τους. Η εκτιμώμενη 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 είναι γνωστή, η χρήση του Onelar δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η χορήγηση του Onelar μπορεί να σχετίζεται με καταστολή και ζάλη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται πως αν νιώσουν καταστολή και ζάλη, θα πρέπει να αποφεύγουν πιθανά επικίνδυνες εργασίες, όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Onelar ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, ξηροστομία, υπνηλία και ζάλη. Εντούτοις, η πλειονότητα των συνηθέστερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, εμφανίζονταν συνηθώς νωρίς μετά την έναρξη της αγωγής, και η πλειοψηφία αυτών είχαν την τάση να υποχωρούν με τη συνέχιση της αγωγής.

β. Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αποτελούν αυθόρμητες αναφορές, καθώς και αναφορές από τις κλινικές δοκιμές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (που περιλαμβάνουν ένα σύνολο 9454 ασθενών, 5703 με ντουλοξετίνη και 3751 σε εικονικό φάρμακο) σε ασθενείς με κατάθλιψη, γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και διαβητικό νευροπαθητικό πόνο.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

	Τρόμος Παραισθησία	Νευρική Διαταραχή στην προσοχή Δυσγευσία Δυσκίνησία Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών Κακή ποιότητα ύπνου	Σπασμοί ¹ Ψυχοκινητική ανησυχία ⁶ Εξωπυραμидικά συμπτώματα ⁶	
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>				
	Θάμβος όρασης	Μυδρίαση Οπτική δυσλειτουργία	Γλαύκωμα	
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου</i>				
	Εμβοές ¹	Ίλιγγος Ωταλγία		
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>				
	Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία Υπερκοιλιακή αρρυθμία, κυρίως κολπική μαρμαρυγή		
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>				
	Αρτηριακή πίεση αυξημένη ³ Εξάψεις	Συγκοπή ² Υπέρταση ^{3,7} Ορθοστατική υπόταση ² Περιφερική ψυχρότητα	Υπερτασική κρίση ^{3,6}	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>				
	Χασμουρητό	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού Επίσταξη	Διάμεση πνευμονοπάθεια ¹⁰ Ήωσινοφιλική πνευμονία ⁶	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>				
Ναυτία	Δυσκοιλιότητα	Αιμορραγία του	Στοματίτιδα	

Ξηροστομία	Διάρροια Κοιλιακό άλγος Εμετος Δυσπεψία Μετεωρισμός	γαστρεντερικού συστήματος ⁷ Γαστρεντερίτιδα Ερυγή Γαστρίτιδα Δυσφαγία	Αιματοχεσία Δυσσομία του στόματος Μικροσκοπική κολίτιδα ⁹	
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>				
		Ηπατίτιδα ³ Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση) Οξεία ηπατική βλάβη	Ηπατική αναπάρκεια ⁶ Ίκτερος ⁶	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>				
	Εφίδρωση αυξημένη Εξάνθημα	Νυκτερινοί ιδρώτες Κνίδωση Δερματίτιδα από επαφή Κρύος ιδρώτας Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας Αυξημένη τάση για μώλωπες	Σύνδρομο Stevens- Johnson ⁶ από Αγγειονευρωτικό οίδημα ⁶	Δερματική αγγειίτιδα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>				
	Μυοσκελετικός πόνος Μυϊκός σπασμός	Μυϊκό σφίξιμο Μυϊκές δεσμιδώσεις	Τρισμός	
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>				
	Δυσουρία Συχνουρία	Κατακράτηση ούρων Δυσκολία στην ούρηση Νυκτουρία	Μη φυσιολογική οσμή ούρων	

		Πολουρία Μειωμένη ροή των ούρων		
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>				
	Στυτική δυσλειτουργία Διαταραχές εκσπερμάτισης Καθυστερημένη εκσπερμάτιση	Γυναικολογική αιμορραγία Διαταραχές εμμήνου ρύσεως Σεξουαλική δυσλειτουργία Άλγος όρχεων	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης Γαλακτόρροια Υπερπρολακτιναι- μία Αιμορραγία μετά τον τοκετό ⁶	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Πτώσεις ⁸ Κόπωση	Θωρακικό άλγος ⁷ Αίσθηση μη- φυσιολογική Αίσθηση ψυχρού Δίψα Ρίγη Αίσθημα κακουχίας Αίσθηση θερμού Διαταραχές στη βάδιση		
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>				
	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος αυξημένο Κρεατινοφωσφοκι- νάση αίματος αυξημένη Κάλιο αίματος αυξημένο	Χοληστερόλη Αίματος αυξημένη	

¹ Περιπτώσεις σπασμών και περιπτώσεις εμβοών έχουν επίσης 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 στα αρχικά στάδια της αγωγής ή μετά τη διακοπή της αγωγής.
- ⁵ Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4).
- ⁶ Εκτιμώμενη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά: δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo).
- ⁷ Δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το εικονικό φάρμακο.
- ⁸ Οι πτώσεις ήταν πιο συχνές στους ηλικιωμένους (≥ 65 ετών).
- ⁹ Εκτιμώμενη συχνότητα βασισμένη σε συνολικά δεδομένα κλινικών δοκιμών.
- ¹⁰ Εκτιμώμενη συχνότητα βάσει κλινικών δοκιμών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο.

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η διακοπή της ντουλοξετίνης (ιδιαίτερος όταν γίνεται αιφνίδια) συχνά οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Ζάλη, αισθητικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας ή αισθήματος ηλεκτροπληξίας, ιδιαίτερα στο κεφάλι), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), κόπωση, υπνηλία, διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, κεφαλαλγία, μυαλγία, 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, συνιστάται 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 δοκιμές, 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 HbA1c 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 HbA1c και στις δύο θεραπευτικές ομάδες, της ντουλοξετίνης και της συνήθους ιατρικής φροντίδας, αλλά η μέση αύξηση ήταν μεγαλύτερη κατά 0,3% στους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη. Επίσης, υπήρχε μία μικρή αύξηση στις μετρήσεις της γλυκόζης αίματος 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.

Το διορθωμένο ως προς τον καρδιακό ρυθμό QT-διάστημα στους ασθενείς υπό αγωγή με ντουλοξετίνη δεν 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).

δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Συνολικά 467 παιδιατρικοί ασθενείς, που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε ντουλοξετίνη σε κλινικές δοκιμές, παρουσίασαν κατά μέσο όρο 0,1 kg μείωση σωματικού βάρους στις 10 εβδομάδες σε σύγκριση με μέση αύξηση 0,9kg σε 353 ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια της 4- έως 6-μηνιαίας περιόδου επέκτασης, οι ασθενείς κατά μέσο όρο έτειναν προς την ανάκτηση της αναμενόμενης ως προς το βάρος εκατοστιαίας θέσης τους κατά την έναρξη βάσει δεδομένων του πληθυσμού αντίστοιχων σε ηλικία και φύλο ατόμων.

Σε μελέτες διάρκειας έως και 9 μηνών, συνολική μέση μείωση 1% στην εκατοστιαία θέση ως προς το ύψος (μείωση 2% σε παιδιά (7-11 ετών) και αύξηση 0,3% σε εφήβους (12-17 ετών)) παρατηρήθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς, υπό θεραπεία με ντουλοξετίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 302132040380/337, Φαξ: + 302106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας (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 υπερδοσολογία, καθώς επίσης και με χορήγηση μόνης της ντουλοξετίνης σε δόση περίπου 1.000 mg. Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας (με τη χορήγηση μόνο ντουλοξετίνης ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα) περιλαμβάνουν υπνηλία, κόμα, σύνδρομο σεροτονίνης, επιληπτικές κρίσεις, έμετο 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, η αιμοπροσρόφηση και η αφαιμαξομετάγγιση δεν αναμένεται να είναι αποδοτικές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά. Κωδικός ATC: N06AX21.

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή: Η ντουλοξετίνη έχει μελετηθεί σε κλινικό πρόγραμμα, όπου συμμετείχαν 3.158 ασθενείς (1.285 άνθρωπο-έτη έκθεσης), που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV για τη μείζονα κατάθλιψη. Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης στη συνιστώμενη δόση των 60 mg άπαξ ημερησίως, τεκμηριώθηκε και στις τρεις διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένης κατανομής, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), σταθερής δόσης, οξείας φάσης κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες περιπατητικούς ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Συνολικά, η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης αποδείχθηκε σε ημερήσιες δόσεις μεταξύ των 60 mg και των 120 mg σε σύνολο πέντε από τις επτά διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένης κατανομής, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), σταθερής δόσης, οξείας φάσης κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες περιπατητικούς ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

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

Σε μελέτη πρόληψης των υποτροπών, ανοικτού-σχεδιασμού με ντουλοξετίνη 60 mg άπαξ ημερησίως, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή οξείας φάσης 12-εβδομάδων, τυχαιοποιημένα κατανεμήθηκαν σε ντουλοξετίνη 60 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (placebo) για επιπλέον 6 μήνες. Η ντουλοξετίνη σε δόση 60 mg άπαξ ημερησίως υπερέιχε στατιστικά σημαντικά του εικονικού φαρμάκου (placebo) ($p = 0,004$) στη μέτρηση κύριας έκβασης, την πρόληψη των υποτροπών της κατάθλιψης, όπως αυτή προσδιοριζόταν από το χρόνο μέχρι την υποτροπή. Η επίπτωση των υποτροπών κατά τη διάρκεια της 6-μηνιαίας διπλά τυφλής περιόδου παρακολούθησης ήταν 17% και 29% για ασθενείς υπό αγωγή με ντουλοξετίνη και με εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια 52 εβδομάδων διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο (placebo) αγωγής, οι ασθενείς υπό ντουλοξετίνη με υποτροπιάζουσα μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) παρέμειναν ελεύθεροι συμπτωμάτων για σημαντικά μακρύτερο χρονικό διάστημα ($p < 0,001$)

συγκριτικά με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (placebo). Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως ανταποκριθεί στη ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια αγωγής ανοικτού σχεδιασμού (28 έως 34 εβδομάδες) με δόσεις από 60 έως 120 mg/ημέρα. Κατά τη διάρκεια της φάσης των 52 εβδομάδων της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο (placebo) διπλά-τυφλής αγωγής, 14,4% των ασθενών υπό ντουλοξετίνη και 33,1% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο (placebo) παρουσίασαν επανεμφάνιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων τους ($p < 0,001$).

Η επίδραση της ντουλοξετίνης 60 mg εφάπαξ ημερησίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη (≥ 65 ετών) έχει ειδικά εξετασθεί σε μια μελέτη, η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της HAMD17 βαθμολογίας για τους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη συγκριτικά με εκείνους υπό εικονικό φάρμακο (placebo). Η ανεκτικότητα της ντουλοξετίνης 60 mg εφάπαξ ημερησίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με εκείνη σε νεαρότερους ενήλικες. Ωστόσο, τα δεδομένα όσον αφορά την έκθεση των ηλικιωμένων στη μέγιστη δοσολογία (120 mg ημερησίως) είναι περιορισμένα και έτσι, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία του πληθυσμού αυτού.

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

Η ντουλοξετίνη έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) όπως υπολογίστηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας της Κλίμακας κατά Hamilton για την εκτίμηση του Άγχους (HAM-A) και στη βαθμολογία σφαιρικής λειτουργικής έκπτωσης κατά την Κλίμακα ανικανότητας Sheehan (SDS). Τα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης ήταν, επίσης, υψηλότερα με τη ντουλοξετίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Η ντουλοξετίνη έδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τη βενλαφαζίνη όσον αφορά τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας της Κλίμακας κατά Hamilton για την εκτίμηση του Άγχους (HAM-A).

Σε μελέτη πρόληψης των υποτροπών ανοικτού σχεδιασμού με ντουλοξετίνη, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν μετά από αγωγή οξείας φάσης διάρκειας 6 μηνών, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε χορήγηση με ντουλοξετίνη είτε σε χορήγηση με εικονικό φάρμακο (placebo) για 6 ακόμα μήνες. Η χορήγηση της ντουλοξετίνης 60 mg έως 120 mg άπαξ ημερησίως έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) ($p < 0,001$) στην πρόληψη των υποτροπών, όπως αυτή προσδιοριζόταν από το χρόνο μέχρι την υποτροπή. Η επίπτωση των υποτροπών κατά τη διάρκεια της 6-μηνιαίας διπλά τυφλής περιόδου παρακολούθησης ήταν 14% για τη ντουλοξετίνη και

42% για το εικονικό φάρμακο (placebo).

Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης 30-120 mg (ευέλικτο δοσολογικό σχήμα) άπαξ ημερησίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, αξιολογήθηκε σε μελέτη, η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας HAM-A στους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ντουλοξετίνης 30-120 mg άπαξ ημερησίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε νεότερους ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, τα δεδομένα που αφορούν σε ηλικιωμένους ασθενείς που εκτέθηκαν στη μέγιστη δόση (120 mg ημερησίως) είναι περιορισμένα και, ως εκ τούτου, συστήνεται προσοχή κατά της χορήγηση αυτής της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος: Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβητικού νευροπαθητικού άλγους τεκμηριώθηκε σε 2 τυχαιοποιημένης κατανομής, 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 πρωταρχική μέτρηση έκβασης ήταν η εβδομαδιαία μέση τιμή του 24-ωρου μέσου άλγους όπως συλλέχθηκε από το ημερήσιο ημερολόγιο των ασθενών στην 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 σε ασθενείς που παρουσίασαν υπνηλία ήταν 60% υπό ντουλοξετίνη και 30% 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 ντουλοξετίνη 60 mg άπαξ

ημερησίως, διατηρήθηκε για επιπλέον 6 μήνες όπως υπολογίστηκε από τη μεταβολή του μέσου 24ώρου άλγους στην κλίμακα Brief Pain Inventory (BPI).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χορήγηση της ντουλοξετίνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 7 ετών.

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, παράλληλου σχεδιασμού κλινικές δοκιμές διεξήχθησαν σε 800 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 7 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι δύο αυτές μελέτες περιλάμβαναν μία οξεία φάση διάρκειας 10 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) και ενεργό φάρμακο (φλουοξετίνη), η οποία ακολουθήθηκε από 6-μηνη περίοδο επέκτασης αγωγής, ελεγχόμενης με ενεργό φάρμακο. Ούτε η ντουλοξετίνη (30-120 mg) ούτε το σκέλος ενεργού φαρμάκου ελέγχου (φλουοξετίνη 20-40 mg) διαφοροποιήθηκαν στατιστικά από το εικονικό φάρμακο αναφορικά με τις μεταβολές μεταξύ έναρξης και καταληκτικού σημείου στη συνολική βαθμολογία της Αναθεωρημένης Κλίμακας Αξιολόγησης Παιδικής Κατάθλιψης (CDRS-R). Η διακοπή της θεραπείας, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που λάμβαναν ντουλοξετίνη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν φλουοξετίνη, κυρίως λόγω της ναυτίας. Κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης των 10 εβδομάδων, αναφέρθηκαν συμβάματα αυτοκτονικής συμπεριφοράς (ντουλοξετίνη 0/333 [0%], φλουοξετίνη 2/225 [0,9%], εικονικό φάρμακο 1/220 [0,5%]). Κατά τη συνολική διάρκεια των 36 εβδομάδων της μελέτης, 6 στους 333 ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ντουλοξετίνη και 3 στους 225 ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε φλουοξετίνη, παρουσίασαν αυτοκτονική συμπεριφορά (η προσαρμοσμένη στην έκθεση επίπτωση της αυτοκτονικής συμπεριφοράς ήταν 0,039 συμβάντα ανά έτος ασθενή για τη ντουλοξετίνη, και 0,026 συμβάντα ανά έτος ασθενή για τη φλουοξετίνη). Επιπλέον, ένας ασθενής που μετέβη από εικονικό φάρμακο σε ντουλοξετίνη παρουσίασε αυτοκτονική συμπεριφορά ενώ λάμβανε ντουλοξετίνη.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 272 ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή ηλικίας 7-17 ετών. Η μελέτη περιλάμβανε μια οξεία φάση διάρκειας 10 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, ακολουθούμενη από μια περίοδο επέκτασης αγωγής διάρκειας 18 εβδομάδων. Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης, χρησιμοποιήθηκε ευέλικτο δοσολογικό σχήμα, προκειμένου να υπάρχει η δυνατότητα σταδιακής αύξησης της δόσης από 30 mg άπαξ ημερησίως σε μεγαλύτερες δόσεις (μέγιστη 120 mg άπαξ ημερησίως). Η θεραπεία με ντουλοξετίνη έδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής όπως αυτά μετρήθηκαν με το βαθμό σοβαρότητας PARS για γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (μέση διαφορά μεταξύ ντουλοξετίνης και εικονικού φαρμάκου 2,7 βαθμοί [95% CI 1,3-4,0]), μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας. Η διατήρηση του αποτελέσματος δεν έχει αξιολογηθεί. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διακοπή της θεραπείας, λόγω

ανεπιθύμητων ενεργειών, μεταξύ των ομάδων ντουλοξετίνης και εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια των 10 εβδομάδων της οξείας φάσης της θεραπείας. Δύο ασθενείς, οι οποίοι άλλαξαν από εικονικό φάρμακο σε ντουλοξετίνη μετά την οξεία φάση, παρουσίασαν αυτοκτονική συμπεριφορά ενώ λάμβαναν ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την συνολική σχέση οφέλους/κινδύνου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 4.8).

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση: 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.

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

Βιομετασχηματισμός: Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως δια των ούρων. Τα κυτοχρώματα P450-2D6 και 1A2 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 διερευνηθεί ειδικά. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα πλάσματος της ντουλοξετίνης είναι υψηλότερα στους ασθενείς αυτούς.

Αποβολή: Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ντουλοξετίνης κυμαίνεται από 8 έως 17 ώρες (μέση τιμή 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 τη χορήγηση μίας δόσης από του στόματος, η φαινομενική 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 φαινομενική κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 50% χαμηλότερη στις γυναίκες). Με βάση την αλληλοεπικάλυψη στο εύρος της κάθαρσης, οι φαρμακοκινητικές διαφορές με βάση το φύλο του ασθενούς δεν δικαιολογούν τη σύσταση χορήγησης μειωμένης δόσης σε γυναίκες ασθενείς.

Ηλικία: Φαρμακοκινητικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί μεταξύ νεότερων γυναικών και γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 65 ετών) (η AUC αυξάνεται κατά περίπου 25% και ο χρόνος ημιζωής είναι κατά περίπου 25% μεγαλύτερος στις ηλικιωμένες γυναίκες), αν και το εύρος των μεταβολών αυτών δεν είναι επαρκές ώστε να δικαιολογείται δοσολογική αναπροσαρμογή. Ως γενική σύσταση, πρέπει

να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

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

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

Μητέρες που θηλάζουν: Η διάθεση της ντουλοξετίνης έχει μελετηθεί σε 6 γυναίκες που θηλάζαν, οι οποίες ήταν τουλάχιστον 12-εβδομάδες μετά τον 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/ημέρα με τη χορήγηση δόσης των 40 mg δις ημερησίως. Η γαλουχία δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 7 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικής αγωγής 20 έως 120 mg άπαξ ημερησίως, χαρακτηρίστηκε χρησιμοποιώντας αναλύσεις πληθυσμιακών μοντέλων βασιζόμενα σε 3 μελέτες. Βάσει του μοντέλου, οι συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση, στους παιδιατρικούς ασθενείς, ήταν ως επί το πλείστον, εντός του εύρους συγκεντρώσεων που έχει παρατηρηθεί στους ενήλικες ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ντουλοξετίνη δεν ήταν γονοτοξική σε μία τυπική σειρά δοκιμασιών και δεν είχε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Σε μελέτη καρκινογένεσης αρουραίων παρατηρήθηκαν πολυπύρνα κύτταρα στο ήπαρ απουσία άλλων ιστοπαθολογικών μεταβολών. Ο υποκείμενος μηχανισμός και η κλινική σημασία δεν είναι γνωστά. Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ντουλοξετίνη για 2 χρόνια παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων μόνο στην υψηλή δόση (144 mg/kg/ημέρα), αλλά αυτά θεωρήθηκαν δευτεροπαθή της επαγωγής των ηπατικών

μικροσωματικών ενζύμων. Η σημασία για τον άνθρωπο των ευρημάτων αυτών σε ποντικό δεν είναι γνωστή. Οι θηλυκοί αρουραίοι, οι οποίοι ελάμβαναν ντουλοξετίνη (45 mg/kg/ημέρα) 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 εκτιμήθηκαν να είναι το πολύ στο μέγιστο 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/μεταγεννητικής τοξικότητας αρουραίων, η ντουλοξετίνη προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο επίπεδο της συμπεριφοράς των νεογνών σε επίπεδα συστημικής έκθεσης χαμηλότερα εκείνων της μέγιστης κλινικής έκθεσης (AUC).

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας Pellet:

Σφαιρίδια ζάχαρης (σακχαρόζη, άμυλο αραβοσίτου)

Επικάλυψη Pellet:

Υπρομελλόζη 2910/5mPa·s,

Κροσποβιδόνη τύπου A,

Σακχαρόζη,

Υπρομελλόζη οξική-ηλεκτρική,

Κιτρικό τριαθύλιο (E1505),

Τάλκης,

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000,

Διοξείδιο του τιτανίου (E171).

Κέλυφος καψακίου:

Διοξειδίο του τιτανίου (E171),

Ζελατίνη,

Κυανό (E131)

Νάτριο λαουρυλοθειικό,

Καρμοϊσίνη (E122).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διαφανείς κυψέλες (blisters) PVC/PE/PVDC-Alu: 24 μήνες

Κυψέλες (blisters) PA/Al/PVC-Alu: 24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C στην αρχική του συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PA/Al/PVC-Al ή διαφανείς κυψέλες (blisters) PVC/PE/PVDC-Alu.

Μεγέθη συσκευασιών: Κυψέλες (blisters) x 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 140, 196 και 500.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

Τηλ.: 210-6413160

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

112500/14/2-8-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

2-8-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2019

Πηγή: Ε.Ο.Φ.

Κατεβάσατε το αρχείο από THERAPIA.GR