

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XERISTAR 30 mg σκληρές γαστρο-ανθεκτικές κάψουλες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η δραστική ουσία του XERISTAR είναι η ντουλοξετίνη.
Κάθε κάψουλα περιέχει 30 mg ντουλοξετίνη ως υδροχλωρική ντουλοξετίνη.

Έκδοχα: σακχαρόζη
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρή γαστρο-ανθεκτική κάψουλα.

Η κάψουλα XERISTAR 30 mg έχει 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 των επεισοδίων της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.
Για τη θεραπεία του διαβητικού περιφερικού νευροπαθητικού άλγους των ενηλίκων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση.

Ενήλικες ασθενείς

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής:

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, χορηγούμενα σε δύο ίσες δόσεις, έχουν μελετηθεί αναφορικά με την ασφάλεια, στις κλινικές μελέτες. Εντούτοις, δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις 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 επίτευξη της αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης, συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία για αρκετούς μήνες, ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση υποτροπής.

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 μελετηθεί αναφορικά με την ασφάλεια, σε κλινικές μελέτες. Οι συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα εμφανίζουν σημαντική διατομική μεταβλητότητα (βλέπε παρ. 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 στο φαρμακευτικό αυτό προϊόν θα πρέπει να αξιολογείται μετά από την πάροδο 2 μηνών αγωγής. Επιπρόσθετη θεραπευτική ανταπόκριση μετά την πάροδο αυτού του χρονικού διαστήματος είναι απίθανη (βλέπε παρ. 5.1).

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

Ηλικιωμένοι:

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής: 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 XERISTAR 120 mg ημερησίως αφού τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος:

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

Παιδιά και έφηβοι:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, δεν έχουν μελετηθεί. Ως εκ τούτου, η χορήγηση του XERISTAR σε παιδιά και εφήβους δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Το XERISTAR 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). Βλέπε παράγραφο 4.3 για σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Διακοπή της θεραπείας:

Η αιφνίδια διακοπή της αγωγής πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η αγωγή του XERISTAR, 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 φάρμακα που μπορούν πιθανά να επηρεάσουν 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 γίνετε 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 XERISTAR 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 XERISTAR με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το St John's wort (Hypericum perforatum).

Αυτοκτονία

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού, αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς και αυτοκτονίας. Ο κίνδυνος αυτός επιμένει μέχρις ότου εμφανιστεί σημαντική ύφεση της διαταραχής. Αφού η κλινική βελτίωση ενδέχεται να μη συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων, ή περισσότερων, εβδομάδων της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι την επίτευξη μίας τέτοιας βελτίωσης. Είναι γενική κλινική εμπειρία με όλες τις αντικαταθλιπτικές θεραπείες ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας ενδέχεται να αυξηθεί στα πρώιμα στάδια της ανάνηψης. Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αντίστοιχων συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της. Στενή επιτήρηση των υψηλού-κινδύνου ασθενών πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς (και οι περιθάλποντες τους ασθενείς) θα πρέπει να κινητοποιούνται για την αναγκαιότητα της παρακολούθησης εμφάνισης αυτοκτονικού ιδεασμού/συμπεριφοράς ή αυτοκαταστροφικών σκέψεων και θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική συμβουλή εάν εμφανισθούν τα συμπτώματα αυτά.

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος

Όπως συμβαίνει με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με παρόμοια φαρμακολογική δράση (αντικαταθλιπτικά), μεμονωμένες περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αντίστοιχων συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της. Οι ιατροί πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να αναφέρουν οποιεσδήποτε σκέψεις και συναισθήματα δυσφορίας οποτεδήποτε.

Χορήγηση σε παιδιά και έφηβους κάτω των 18 ετών

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με ντουλοξετίνη σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Το XERISTAR 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.

Σακχαρόζη:

Οι σκληρές, γαστρο-ανθεκτικές κάψουλες του XERISTAR περιέχουν σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της φρουκτόζης, δυσαπορρόφησης της γαλακτόζης-γλυκόζης ή ανεπάρκειας της ισομαλτάσης της σακχαρόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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.

Υπονατρίαμια

Σπάνια έχει αναφερθεί υπονατρίαμια, κυρίως σε ηλικιωμένους, όταν χορηγείται το XERISTAR. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπονατρίαμιας, όπως σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος ή σε αφυδατωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με διουρητικά. Η υπονατρίαμια 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 XERISTAR 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).

Ηλικιωμένοι

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής: Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση του XERISTAR 120 mg σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονες καταθλιπτικές διαταραχές είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών όσον αφορά τη μέγιστη δοσολογία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της ντουλοξετίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, 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 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 φάρμακα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φάρμακα ΚΝΣ: Ο κίνδυνος χορήγησης της ντουλοξετίνης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ, εκτός των αναφερόμενων φαρμάκων στην παρούσα παράγραφο, δεν έχει συστηματικά μελετηθεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή, όταν το XERISTAR 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 συγχωρηγηση του XERISTAR 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. Απαιτείται προσοχή σε περίπτωση συγχωρηγησης του XERISTAR με σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά όπως οι SSRIs, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όπως η χλωριμιπραμίνη ή η αμιτριπτυλίνη, το St John's wort (*Hypericum perforatum*), η βενλαφαζίνη, οι τριπτάνες, η τραμαδόλη, η πεθιδίνη και η τρυπτοφάνη.

Επιδράσεις της ντουλοξετίνης σε άλλα φάρμακα:

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP1A2: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της θεοφυλλίνης, ενός υποστρώματος του CYP1A2, δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη συγχωρηγηση 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 συγχορήγηση 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 συγχορήγηση του XERISTAR με φαρμακευτικές ουσίες, που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, (ρισπεριδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs] όπως νοτριπτυλίνη, 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: Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ντουλοξετίνης με από του στόματος αντιπηκτικούς και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, εξαιτίας του δυνητικά αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές της INR κατά τη συγχορήγηση ντουλοξετίνης με βαρφαρίνη

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων 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 AUC₀₋₄. Επομένως, το XERISTAR 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 πειραματόζωα 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 φάρμακα, συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό ενδέχεται να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση της ντουλοξετίνης στην μητέρα κατά τη κύηση και κοντά στο τοκετό. Το XERISTAR 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 XERISTAR δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Παρά το γεγονός ότι σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η αγωγή με ντουλοξετίνη δεν έχει φανεί να επηρεάζει τις ψυχοκινητικές ικανότητες, τη γνωστική λειτουργία ή τη μνήμη, ενδέχεται να συνοδεύεται από καταστολή και ζάλη. Επομένως, θα πρέπει να επιστάται η προσοχή των ασθενών αναφορικά με την ικανότητά τους να οδηγούν αυτοκίνητο ή να χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα.

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 κατάθλιψη και διαβητικό νευροπαθητικό (που στο σύνολο περιλάμβαναν 4926 ασθενείς, 3127 έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και 1799 έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με κατάθλιψη που έλαβαν θεραπεία με XERISTAR ήταν ναυτία, ξηροστομία, κεφαλαλγία, και διάρροια. Εντούτοις, η πλειονότητα των συνηθέστερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, εμφανίζονταν νωρίς μετά την έναρξη της αγωγής και η πλειοψηφία αυτών υποχώρησε με τη συνέχιση της αγωγής. Οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος που έλαβαν θεραπεία με XERISTAR ήταν ναυτία, υπνηλία, κεφαλαλγία και ζάλη.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$), μη-συχνές ($\geq 0.1\%$ και $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0.01\%$ και $< 0.1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0.01\%$), δεν αναφέρεται συχνότητα (δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές).

Πολύ συχνά	Συχνά	Μη-συχνά	Σπάνια	Πολύ Σπάνια	Αυθόρμητες αναφορές
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>					
		Λαρυγγίτιδα			
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>					
		Διαταραχή υπερευαισθησίας			Αναφυλακτική αντίδραση
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>					
			Υποθυρεοειδισμός		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>					
	Μειωμένη όρεξη		Αφυδάτωση		Υπονατριάμια SIADH.
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>					
Αϋπνία (10.2%)	Αγχος Γενετήσια ορμή μειωμένη Ανώμαλος οργασμός Διέγερση Ανώμαλα όνειρα	Τριγμοί των οδόντων Αποπροσανατολισμός Διαταραχή ύπνου Απάθεια	Μανία		Ιδεασμός αυτοκτονίας Συμπεριφορά αυτοκτονίας ¹ Ψευδαισθήσεις
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>					
Κεφαλαλγία (14.2%) Υπνηλία (11.1%)	Ζάλη Τρόμος Νευρικότητα Λήθαργος Παραισθησία	Δυσγευσία Διαταραχή στην προσοχή Μυοκλονική δυσκινησία			Σύνδρομο σεροτονίνης Εξωπυραμидικά συμπτώματα Σπασμοί Ακαθυσία

					Ψυχοκινητική ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>					
	Θάμβος όρασης	Μυδρίαση Οπτική διαταραχή	Γλαύκωμα		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου</i>					
		Ίλιγγος Ωταλγία			
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>					
	Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία			Υπερκοιλιακή αρρυθμία κυρίως κολπική μαρμαρυγή
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>					
	Εξάψεις	Ερυθρότητα προσώπου Αρτηριακή πίεση αυξημένη Ψυχρότητα άκρων Ορθοστατική υπόσταση ² Συγκοπή ²			Υπέρταση Υπερτασική κρίση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>					
	Χάσημη	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού			
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>					
Ναυτία (21.7%) Ξηροστομία (13.4%) Διάρροια (10.2%)	Δυσκοιλιότητα Έμετος, Δυσπεψία Μετεωρισμός	Ερυγή Γαστρεντερίτιδα Στοματίτιδα Γαστρίτιδα	Δυσσομία του στόματος		
<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 δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>					
	Εφίδρωση αυξημένη Εξάνθημα	Νυχτερινοί ιδρώτες, Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας Κρύος ιδρώτας			Αγγειονευρωτικό οίδημα Σύνδρομο Stevens-Johnson Κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>					
	Μυοσκελετικός πόνος Μυϊκό σφίξιμο	Μυϊκές δεσμιδώσεις	Τρισμός		
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>					
		Νυκτουρία Δυσκολία στην ούρηση Κατακράτηση ούρων Δυσουρία			Μη φυσιολογική οσμή ούρων

<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>				
	Στυτική δυσλειτουργία	Διαταραχές εκσπερμάτισης Καθυστερημένη εκσπερμάτιση	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Κόπωση Κοιλιακό άλγος	Αίσθηση θερμού Αίσθηση ψυχρού Αίσθημα κακουχίας Δίψα Αίσθηση μη-φυσιολογική Ρίγη		Θωρακικό άλγος
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>				
	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος αυξημένο Κρεατινοφωσφοκινάση αυξημένη	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη	

¹Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής της ντουλοξετίνης ή αμέσως μετά τη διακοπή της αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4)

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

³Βλέπε 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 και κεφαλαλγία 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 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. Στην 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 1139 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και από 777 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), στις κλινικές μελέτες διάρκειας 8-εβδομάδων, με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και 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-εβδομάδες. Το διορθωμένο ως προς το 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).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία της ντουλοξετίνης στους ανθρώπους. Περιπτώσεις υπερδοσολόγησης, μόνης ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, με δόσεις ντουλοξετίνης περίπου 2000 mg, έχουν αναφερθεί. 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 (κυρίως σε συγχορήγηση με άλλα φάρμακα) περιλαμβάνουν σύνδρομο σεροτονίνης, υπνηλία, έμετος και επιληπτικές κρίσεις. .

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 επιμένουστος άλγους. Η ανασταλτική δράση της ντουλοξετίνης στο άλγος πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα ενίσχυσης των ανασταλτικών κατιουσών οδών του άλγους στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής:

Το XERISTAR 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 του XERISTAR, 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 του XERISTAR 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.

Το XERISTAR έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo), σύμφωνα με τη συνολική βαθμολογία 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 το XERISTAR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών

που συμμετείχαν στις πιλοτικές κλινικές μελέτες είχαν σοβαρής μορφής κατάθλιψη (HAM-D>25 στην αρχική κατάσταση).

Σε μελέτη πρόληψης των υποτροπών, ανοικτού-σχεδιασμού με XERISTAR 60 mg άπαξ ημερησίως, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή οξείας φάσης 12-εβδομάδων, τυχαιοποιημένα κατανεμήθηκαν σε XERISTAR 60 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (placebo), για επιπλέον 6-μήνες. Το XERISTAR σε δόση 60 mg άπαξ ημερησίως υπερείχε 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.

Η επίδραση του XERISTAR 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 HAM-D17 βαθμολογίας για τους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη συγκριτικά με εκείνους υπό εικονικό φάρμακο (placebo). Η ανεκτικότητα του XERISTAR 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.

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 άλγους, όπως συλλέχθηκε από το ημερήσιο ημερολόγιο των ασθενών στην 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 άπιθανο να φθάσουν το επίπεδο αυτό κατά τη διάρκεια περαιτέρω αγωγής.

Αν και τα δεδομένα από μια ανοικτού σχεδιασμού μελέτη διάρκειας ενός έτους προσφέρουν κάποιες ενδείξεις για μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, δεν υφίστανται συμπερασματικά δεδομένα αποτελεσματικότητας από συγκριτικές μελέτες με εικονικό φάρμακο για θεραπεία διάρκειας πέραν των 12 εβδομάδων.

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 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 πολυπύρνα 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 μικροσωμιακών 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 Καψουλών:

Υπρομελλόζη,
Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη οξική-ηλεκτρική,
Σακχαρόζη,
Σακχαρόζης σφαιρίδια,
Τάλκης,
Τιτανίου διοξείδιο (E171),
Κιτρικός τριαιθυλεστερας.

Επικάλυψη Καψουλών:

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

Βρώσιμο Μελάι Πρασίνου Χρώματος περιέχει: Συνθετικό Μαύρο Οξείδιο Σιδήρου (E172), Συνθετικό Κίτρινο Οξείδιο Σιδήρου (E172), Προπυλενογλυκόλη, Κόμμεα λάκκας.

Χρώμα Καλύμματος Καψουλών:

30mg: Αδιαφανές Μπλέ

Χρώμα Σώματος Καψουλών:

30mg: Αδιαφανές Λευκό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία. Μην φυλάσσεται σε θερμοκρασίες άνω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Το XERISTAR 30mg διατίθεται σε συσκευασίες των 7 και 28 καψουλών.

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/1/04/297/001

EU/1/04/297/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

17 Δεκεμβρίου 2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XERISTAR 60 mg σκληρές γαστρο-ανθεκτικές κάψουλες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η δραστική ουσία του XERISTAR είναι η ντουλοξετίνη.

Κάθε κάψουλα περιέχει 60 mg ντουλοξετίνη ως υδροχλωρική ντουλοξετίνη

Έκδοχα: σακχαρόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρή γαστρο-ανθεκτική κάψουλα.

Η κάψουλα XERISTAR 60 mg έχει 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 των επεισοδίων της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.

Για τη θεραπεία του διαβητικού περιφερικού νευροπαθητικού άλγους των ενηλίκων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση.

Ενήλικες ασθενείς

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής: 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, χορηγούμενα σε δύο ίσες δόσεις, έχουν μελετηθεί αναφορικά με την ασφάλεια, στις κλινικές μελέτες. Έντούτοις, δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις 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 επίτευξη της αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης, συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία για αρκετούς μήνες, ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση υποτροπής.

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 μελετηθεί αναφορικά με την ασφάλεια, σε κλινικές μελέτες. Οι συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα εμφανίζουν σημαντική διατομική μεταβλητότητα (βλέπε παρ. 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 στο φαρμακευτικό αυτό προϊόν θα πρέπει να αξιολογείται μετά από την πάροδο 2 μηνών αγωγής. Επιπρόσθετη θεραπευτική ανταπόκριση μετά την πάροδο αυτού του χρονικού διαστήματος είναι απίθανη (βλέπε παρ. 5.1).

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

Ηλικιωμένοι:

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής: 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 XERISTAR 120 mg ημερησίως αφού τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος:

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

Παιδιά και έφηβοι:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες, δεν έχουν μελετηθεί. Ως εκ τούτου, η χορήγηση του XERISTAR σε παιδιά και εφήβους δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Το XERISTAR 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). Βλέπε παράγραφο 4.3 για σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Διακοπή της θεραπείας:

Η αιφνίδια διακοπή της αγωγής πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η αγωγή του XERISTAR, 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 XERISTAR 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 φάρμακα που μπορούν πιθανά να επηρεάσουν 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 γίνετε 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 συγχρόνηση του XERISTAR με αντικαταθλιπτικά. Ιδιαίτερα, η συγχρόνηση 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 συγχρόνηση του XERISTAR με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το St John's wort (Hypericum perforatum).

Αυτοκτονία

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού, αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς και αυτοκτονίας. Ο κίνδυνος αυτός επιμένει μέχρις ότου εμφανιστεί σημαντική ύφεση της διαταραχής. Αφού η κλινική βελτίωση ενδέχεται να μη συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων, ή περισσότερων, εβδομάδων της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι την επίτευξη μίας τέτοιας βελτίωσης. Είναι γενική κλινική εμπειρία με όλες τις αντικαταθλιπτικές θεραπείες ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας ενδέχεται να αυξηθεί στα πρώιμα στάδια της ανάνηψης. Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αντίστοιχων συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της. Στενή επιτήρηση των υψηλού-κινδύνου ασθενών πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακοθεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς (και οι περιθάλποντες τους ασθενείς) θα πρέπει να κινητοποιούνται για την αναγκαιότητα της παρακολούθησης εμφάνισης αυτοκτονικού ιδεασμού/συμπεριφοράς ή αυτοκαταστροφικών σκέψεων και θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική συμβουλή εάν εμφανισθούν τα συμπτώματα αυτά.

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος

Όπως συμβαίνει με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με παρόμοια φαρμακολογική δράση (αντικαταθλιπτικά), μεμονωμένες περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αντίστοιχων συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της. Οι ιατροί πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να αναφέρουν οποιεσδήποτε σκέψεις και συναισθήματα δυσφορίας οποτεδήποτε.

Χορήγηση σε παιδιά και έφηβους κάτω των 18 ετών

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με ντουλοξετίνη σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Το XERISTAR 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.

Σακχαρόζη:

Οι σκληρές, γαστρο-ανθεκτικές κάψουλες του XERISTAR περιέχουν σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της φρουκτόζης, δυσαπορρόφησης της γαλακτόζης-γλυκόζης ή ανεπάρκειας της ισομαλτάσης της σακχαρόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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.

Υπονατρίαμια

Σπάνια έχει αναφερθεί υπονατρίαμια, κυρίως σε ηλικιωμένους, όταν χορηγείται το XERISTAR. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπονατρίαμιας, όπως σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος ή σε αφυδατωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με διουρητικά. Η υπονατρίαμια 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 XERISTAR 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).

Ηλικιωμένοι

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής: Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση του XERISTAR 120 mg σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονες καταθλιπτικές διαταραχές είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών όσον αφορά τη μέγιστη δοσολογία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της ντουλοξετίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, 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 και θα πρέπει να επανεξετάζεται η χρήση της ντουλοξετίνης.

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 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 φάρμακα που σχετίζονται με ηπατική βλάβη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φάρμακα ΚΝΣ: Ο κίνδυνος χορήγησης της ντουλοξετίνης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ, εκτός των αναφερόμενων φαρμάκων στην παρούσα παράγραφο, δεν έχει συστηματικά μελετηθεί. Επομένως, συνιστάται προσοχή, όταν το XERISTAR 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 XERISTAR δεν πρέπει να συγχορηγείται 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 XERISTAR 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 συγχορήγηση του XERISTAR 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. Απαιτείται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης του XERISTAR με σεροτονινεργικά αντικαταθλιπτικά όπως οι SSRIs, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όπως η χλωριμιπραμίνη ή η αμιτριπυλίνη, το St John's wort (*Hypericum perforatum*), η βενλαφαξίνη, οι τριπτάνες, η τραμαδόλη, η πεθιδίνη και η τρυπτοφάνη.

Επιδράσεις της ντουλοξετίνης σε άλλα φάρμακα:

Φάρμακα 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).

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 συγχορήγηση 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-υδροξυ ενεργού μεταβολίτη της και δεν συνιστάται δοσολογική προσαρμογή. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του XERISTAR με φαρμακευτικές ουσίες, που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6, (ρισπεριδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs] όπως νορτριπυλίνη, αμιτριπυλίνη και ιμιπραμίνη) ειδικά αν τα φάρμακα αυτά έχουν μικρό θεραπευτικό δείκτη (όπως είναι η φλεκαϊνίδη, προπαιφαινόνη 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: Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ντουλοξετίνης με από του στόματος αντιπηκτικούς και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, εξαιτίας του δυνητικά αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές της INR κατά τη συγχορήγηση ντουλοξετίνης με βαρφαρίνη.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων 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 XERISTAR 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 πειραματόζωα 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 φάρμακα, συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό ενδέχεται να εμφανισθούν μετά τη χορήγηση της ντουλοξετίνης στην μητέρα κατά τη κύηση και κοντά στο τοκετό. Το XERISTAR 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 XERISTAR δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Παρά το γεγονός ότι σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η αγωγή με ντουλοξετίνη δεν έχει φανεί να επηρεάζει τις ψυχοκινητικές ικανότητες, τη γνωστική λειτουργία ή τη μνήμη, ενδέχεται να συνοδεύεται από καταστολή και ζάλη. Επομένως, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών αναφορικά με την ικανότητά τους να οδηγούν αυτοκίνητο ή να χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα.

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 κατάθλιψη και διαβητικό νευροπαθητικό άλγος (που στο σύνολο περιλάμβαναν 4926 ασθενείς, 3127 έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και 1799 έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με κατάθλιψη που έλαβαν θεραπεία με XERISTAR ήταν ναυτία, ξηροστομία, κεφαλαλγία, και διάρροια. Εντούτοις, η πλειονότητα των συνηθέστερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, εμφανίζονταν νωρίς μετά την έναρξη της αγωγής και η πλειοψηφία αυτών υποχώρησε με τη συνέχιση της αγωγής. Οι συνηθέστερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος που έλαβαν θεραπεία με XERISTAR ήταν ναυτία, υπνηλία, κεφαλαλγία και ζάλη.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$), μη-συχνές ($\geq 0.1\%$ και $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0.01\%$ και $< 0.1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0.01\%$), δεν αναφέρεται συχνότητα (δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές).

Πολύ συχνά	Συχνά	Μη-συχνά	Σπάνια	Πολύ Σπάνια	Αυθόρμητες αναφορές
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>					
		Λαρυγγίτιδα			
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>					
		Διαταραχή υπερευαισθησίας			Αναφυλακτική αντίδραση
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>					
			Υποθυρεοειδισμός		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>					
	Μειωμένη όρεξη		Αφυδάτωση		Υπονατρίαμια SIADH.
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>					
Αϋπνία (10.2%)	Αγχος Γενετήσια ορμή μειωμένη Ανώμαλος οργασμός Διέγερση Ανώμαλα όνειρα	Τριγμοί των οδόντων Αποπροσανατολισμός Διαταραχή ύπνου Απάθεια	Μανία		Ιδεασμός αυτοκτονίας Συμπεριφορά αυτοκτονίας ¹ Ψευδαισθήσεις

<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>					
Κεφαλαλγία (14.2%) Υπνηλία (11.1%)	Ζάλη Τρόμος Νευρικότητα Λήθαργος Παραισθησία	Δυσγευσία Διαταραχή στην προσοχή Μυοκλονική δυσκινησία			Σύνδρομο σεροτονίνης Εξωπυραμιδικά συμπτώματα Σπασμοί Ακαθησία Ψυχοκινητική ανησυχία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>					
	Θάμβος όρασης	Μυδρίαση Οπτική διαταραχή	Γλαύκωμα		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου</i>					
		Ίλιγγος Ωταλγία			
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>					
	Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία			Υπερκοιλιακή αρρυθμία κυρίως κοιλιακή μαρμαρυγή
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>					
	Εξάψεις	Ερυθρότητα προσώπου Αρτηριακή πίεση αυξημένη Ψυχρότητα άκρων Ορθοστατική υπόταση ² Συγκοπή ²			Υπέρταση Υπερτασική κρίση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>					
	Χάσημη	Συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό			
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>					
Ναυτία (21.7%) Ξηροστομία (13.4%) Διάρροια (10.2%)	Δυσκοιλιότητα Έμετος Δυσπεψία Μετεωρισμός	Ερυγή Γαστρεντερίτιδα Στοματίτιδα Γαστρίτιδα	Δυσσομία του στόματος		
<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 δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>					
	Εφίδρωση αυξημένη Εξάνθημα	Νυχτερινοί ιδρώτες, Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας Κρύος ιδρώτας			Αγγειονευρωτικό οίδημα Σύνδρομο Stevens- Johnson Κνίδωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>					
	Μυοσκελετικός πόνος Μυϊκό σφίξιμο	Μυϊκές δεσμιδώσεις	Τρισμός		

<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>				
		Νυκτουρία, Δυσκολία στην ούρηση Κατακράτηση ούρων Δυσουρία		Μη φυσιολογική οσμή ούρων
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>				
	Στυτική δυσλειτουργία	Διαταραχές εκσπερμάτισης Καθυστερημένη εκσπερμάτιση	Συμπτώματα εμμηνόπαυσης	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>				
	Κόπωση Κοιλιακό άλγος	Αίσθηση θερμού Αίσθηση ψυχρού Αίσθημα κακουχίας Δίψα, Αίσθηση μη-φυσιολογική Ρίγη		Θωρακικό άλγος
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>				
	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος αυξημένο Κρεατινοφωσφοκινάση αυξημένη	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη	

¹Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής της ντουλοξετίνης ή αμέσως μετά τη διακοπή της αγωγής (βλέπε παράγραφο 4.4)

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

³Βλέπε 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 απνίας και των έντονων ονείρων), ανησυχία ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος και κεφαλαλγία 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 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. Στην 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 1139 ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και από 777 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), στις κλινικές μελέτες διάρκειας 8-εβδομάδων, με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και 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-εβδομάδες. Το διορθωμένο ως προς το 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).

4.9 Υπερδοσολογία

Περιπτώσεις υπερδοσολόγησης, μόνης ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, με δόσεις ντουλοξετίνης περίπου 2000 mg, έχουν αναφερθεί. 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 (κυρίως σε συγχορήγηση με άλλα φάρμακα) περιλαμβάνουν σύνδρομο σεροτονίνης, υπνηλία, έμετος και επιληπτικές κρίσεις. .

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 επιμένουστος άλγους. Η ανασταλτική δράση της ντουλοξετίνης στο άλγος πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα ενίσχυσης των ανασταλτικών κατιουσών οδών του άλγους στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Επεισόδια της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής: Το XERISTAR 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 του XERISTAR, 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 του XERISTAR 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.

Το XERISTAR έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo), σύμφωνα με τη συνολική βαθμολογία 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 το XERISTAR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών που συμμετείχαν στις πιλοτικές κλινικές μελέτες είχαν σοβαρής μορφής κατάθλιψη (HAM-D>25 στην αρχική κατάσταση).

Σε μελέτη πρόληψης των υποτροπών, ανοικτού-σχεδιασμού με XERISTAR 60 mg άπαξ ημερησίως, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή οξείας φάσης 12-εβδομάδων, τυχαίοποιημένα κατανεμήθηκαν σε XERISTAR 60 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο (placebo), για επιπλέον 6-μήνες. Το XERISTAR σε δόση 60 mg άπαξ ημερησίως υπερείχε 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.

Η επίδραση του XERISTAR 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 HAM-D17 βαθμολογίας για τους ασθενείς υπό ντουλοξετίνη συγκριτικά με εκείνους υπό εικονικό φάρμακο (placebo). Η ανεκτικότητα του XERISTAR 60 mg εφάπαξ ημερησίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με εκείνη σε νεότερους 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.

Διαβητικό Περιφερικό Νευροπαθητικό Άλγος:

Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβητικού νευροπαθητικού άλγους τεκμηριώθηκε σε 2 τυχαίοποιημένης 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 άλγους, όπως συλλέχθηκε από το ημερήσιο ημερολόγιο των ασθενών στην 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 άπιθano να φθάσουν το επίπεδο αυτό κατά τη διάρκεια περαιτέρω αγωγής.

Αν και τα δεδομένα από μια ανοικτού σχεδιασμού μελέτη διάρκειας ενός έτους προσφέρουν κάποιες ενδείξεις για μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, δεν υφίστανται συμπερασματικά δεδομένα αποτελεσματικότητας από συγκριτικές μελέτες με εικονικό φάρμακο για θεραπεία διάρκειας πέραν των 12 εβδομάδων.

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 με θειικό, 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 το 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 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 πολυπύρνα 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 Καψουλών:

Υπρομελλόζη,
Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη οξική-ηλεκτρική,
Σακχαρόζη,
Σακχαρόζης σφαιρίδια,
Τάλκης,
Τιτανίου διοξείδιο (E171),
Κιτρικός τριαιθυλεστέρας.

Επικάλυψη Καψουλών:

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

Βρώσιμο Μελάني Λευκού Χρώματος περιέχει : Τιτανίου Διοξείδιο (E171), Προπυλενογλυκόλη, Κόμμεα λάκκας, Ποβιδόνη.

Χρώμα Καλύμματος Καψουλών:

60mg: Αδιαφανές Μπλέ

Χρώμα Σώματος Καψουλών:

60mg: Αδιαφανές Πράσινο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία. Μην φυλάσσεται σε θερμοκρασίες άνω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Το XERISTAR 60mg διατίθεται σε συσκευασίες των 28, 56, 84, 98, 100 (κάθε συσκευασία περιέχει 5 κουτιά των 20 καψουλών) και 500 καψουλών (κάθε συσκευασία περιέχει 25 κουτιά των 20 καψουλών).

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/1/04/297/002

EU/1/04/297/003

EU/1/04/297/004

EU/1/04/297/005

EU/1/04/297/007

EU/1/04/297/008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

17 Δεκεμβρίου 2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ