

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Loxentia 20 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια
Loxentia 40 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο περιέχει 20 mg ντουλοξετίνης (ως ντουλοξετίνη υδροχλωρική).
Κάθε σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο περιέχει 40 mg ντουλοξετίνης (ως ντουλοξετίνη υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση: σακχαρόζη.

Κάθε σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο 20 mg περιέχει έως 23 mg σακχαρόζης.

Κάθε σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο 40 mg περιέχει έως 45 mg σακχαρόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό γαστροανθεκτικό καψάκιο

20 mg: Λευκά έως ελαφρώς χρωματισμένα σφαιρίδια σε σκληρό καψάκιο ζελατίνης, μεγέθους 4 (μήκος καψακίου: περίπου 14 mm). Το σώμα και το καπάκι του καψακίου είναι ανοιχτού μπλε χρώματος. Το σώμα του καψακίου είναι τυπωμένο με την ένδειξη 20 με μαύρο χρώμα.

40 mg: Λευκά έως ελαφρώς χρωματισμένα σφαιρίδια σε σκληρό καψάκιο ζελατίνης, μεγέθους 2 (μήκος καψακίου: 18 mm). Το σώμα του καψακίου είναι ανοιχτού πορτοκαλί χρώματος και το καπάκι είναι ανοιχτού μπλε χρώματος. Το σώμα του καψακίου είναι τυπωμένο με την ένδειξη 40 με μαύρο χρώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Loxentia ενδείκνυται για γυναίκες για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής Ακράτειας Ούρων από Προσπάθεια (SUI).

Το Loxentia ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες.

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Loxentia είναι 40 mg δύο φορές ημερησίως, ανεξάρτητα από τα γεύματα. Μετά από 2-4 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να επαναξιολογούνται προκειμένου να εκτιμηθεί το όφελος και η ανεκτικότητα της θεραπείας. Ορισμένες ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την έναρξη της θεραπείας με δόση των 20 mg δύο φορές ημερησίως για δύο εβδομάδες πριν από την αύξηση στη συνιστώμενη δόση των 40 mg δύο φορές ημερησίως. Η κλιμάκωση της δόσης μπορεί να ελαττώσει, παρότι δεν εξαλείφει, τον κίνδυνο ναυτίας και ζάλης.

Διατίθεται επίσης καψάκιο των 20 mg. Ωστόσο, είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του Loxentia 20 mg δύο φορές ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα του Loxentia δεν έχει αξιολογηθεί για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το όφελος της θεραπείας πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Ο συνδυασμός του Loxentia με ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης των μυών του πυελικού εδάφους (PFMT) μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός από κάθε μία από τις δύο θεραπείες χωριστά. Συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο της ταυτόχρονης εφαρμογής της PFMT.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Loxentia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες με ηπατική νόσο που οδηγεί σε έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης για τη θεραπεία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια, δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένες

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία των ηλικιωμένων.

Διακοπή της θεραπείας

Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η θεραπεία με το Loxentia, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά για διάστημα τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος στερητικών αντιδράσεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν εμφανιστούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά τη μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της θεραπείας, τότε πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της προηγούμενης συνταγογραφημένης δόσης. Στη συνέχεια, ο γιατρός μπορεί να συνεχίσει τη μείωση της δόσης, αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

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

Ηπατική νόσος που οδηγεί σε έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Loxentia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μη εκλεκτικούς, μη αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης - MAOIs (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Loxentia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολείς του CYP1A2, όπως η φλουβοξαμίνη, η σιπροφλοξασίνη ή η ενοξασίνη, καθώς ο συνδυασμός οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Η έναρξη της θεραπείας με Loxentia αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση που θα μπορούσε να εκθέσει τις ασθενείς σε δυνητικό κίνδυνο υπερτασικής κρίσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μανία και επιληπτικές κρίσεις

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

Σύνδρομο σεροτονίνης/Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Όπως και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, σύνδρομο σεροτονίνης ή κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (ΚΝΣ), μια κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή, ενδέχεται να συμβεί με τη θεραπεία ντουλοξετίνης, ιδίως με την ταυτόχρονη χρήση άλλων σεροτονινεργικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, SNRIs, των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, ή των τριπτανών), με παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της σεροτονίνης, όπως οι MAOIs, ή με αντιψυχωσικά ή άλλους ανταγωνιστές της ντοπαμίνης ή με βουπρενορφίνη που ενδέχεται να επηρεάσουν τα συστήματα σεροτονινεργικών νευροδιαβιβαστών (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Εάν η ταυτόχρονη θεραπεία με ντουλοξετίνη και άλλους σεροτονινεργικούς/νευροληπτικούς παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τα συστήματα σεροτονινεργικών και/ή ντοπαμινεργικών νευροδιαβιβαστών είναι κλινικά δικαιολογημένη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της ασθενούς, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας και των αυξήσεων της δόσης.

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν μεταβολές της νοητικής κατάστασης (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κόμα), αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθή αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. υπεραντανακλαστικότητα, έλλειψη συντονισμού) και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετο, διάρροια). Το σύνδρομο σεροτονίνης στην πιο σοβαρή του μορφή μπορεί να μοιάζει με το ΚΝΣ, το οποίο περιλαμβάνει υπερθερμία, δυσκαμψία μυός, αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης ορού, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανή ταχεία διακύμανση των ζωτικών σημείων και μεταβολές της νοητικής κατάστασης.

St John's wort

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να είναι πιο συχνές κατά την ταυτόχρονη χρήση του Loxentia και φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St John's wort (Υπερικόν το διάτρητον).

Μυδρίαση

Έχει αναφερθεί μυδρίαση σε συσχέτισμό με τη ντουλοξετίνη, επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της ντουλοξετίνης σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός

Η ντουλοξετίνη έχει συσχετιστεί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης και με κλινικώς σημαντική υπέρταση σε ορισμένες ασθενείς. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στη νοραδρενεργική επίδραση της ντουλοξετίνης. Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερτασικής κρίσης με τη ντουλοξετίνη, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση. Επομένως, σε ασθενείς με γνωστή υπέρταση και/ή άλλη καρδιακή νόσο, συνιστάται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ειδικά κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η ντουλοξετίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς των οποίων οι καταστάσεις θα μπορούσαν να επιδεινωθούν από μια αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή της αρτηριακής πίεσης. Προσοχή απαιτείται επίσης όταν η ντουλοξετίνη χρησιμοποιείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό της (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμμένουσα αύξηση της αρτηριακής πίεσης ενόσω λαμβάνουν ντουλοξετίνη πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο είτε της μείωσης της δόσης ή της σταδιακής διακοπής της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, δεν πρέπει να ξεκινά θεραπεία με ντουλοξετίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Αυξημένες συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης στο πλάσμα παρατηρούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min). Για

ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3. Για πληροφορίες σχετικά με ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.2.

Αιμορραγία

Έχουν υπάρξει αναφορές αιμορραγικών ανωμαλιών, όπως εκχυμώσεις, πορφύρα και γαστρεντερική αιμορραγία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης (SNRIs), συμπεριλαμβανομένης της ντουλοξετίνης. Η ντουλοξετίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά και/ή φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ)) και σε ασθενείς με γνωστές αιμορραγικές διαθέσεις.

Διακοπή της θεραπείας

Τα στερητικά συμπτώματα όταν διακόπτεται η θεραπεία είναι συχνά, ιδίως εάν η διακοπή είναι απότομη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μια κλινική δοκιμή, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την απότομη διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν περίπου στο 44% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και στο 24% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος εμφάνισης στερητικών συμπτωμάτων που παρατηρείται με τους SSRIs και τους SNRIs μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της διάρκειας και της δόσης της θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στην παράγραφο 4.8. Γενικά, τα συμπτώματα αυτά είναι ήπια έως μετρίως σοβαρά, ωστόσο, σε ορισμένες ασθενείς ενδέχεται να είναι σοβαρής έντασης. Συνήθως εμφανίζονται εντός των πρώτων λίγων ημερών από τη διακοπή της θεραπείας, αλλά έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που εκ παραδρομής παρέλειψαν μία δόση. Γενικά, τα συμπτώματα αυτά είναι αυτοπεριοριζόμενα και συνήθως υποχωρούν εντός 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένα άτομα μπορεί να είναι παρατεταμένα (2-3 μήνες ή περισσότερο). Συνιστάται, επομένως, σταδιακή μείωση της ντουλοξετίνης κατά τη διακοπή της θεραπείας για περίοδο όχι μικρότερη των 2 εβδομάδων, ανάλογα με τις ανάγκες της ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπονατρίαμια

Έχει αναφερθεί υπονατρίαμια κατά τη χορήγηση ντουλοξετίνης, συμπεριλαμβανομένων των περιστατικών με νάτριο ορού χαμηλότερο από 110 mmol/L. Η υπονατρίαμια μπορεί να οφείλεται σε σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Η πλειονότητα των περιστατικών υπονατρίαμιας αναφέρθηκε σε ηλικιωμένες, ειδικά όταν συνδυάστηκε με πρόσφατο ιστορικό ή με κατάσταση που προδιαθέτει σε μεταβολή της ισορροπίας υγρών. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υπονατρίαμιας, όπως ηλικιωμένες, κιρρωτικές ή αφυδατωμένες ασθενείς ή ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.

Κατάθλιψη, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά

Παρότι το Loxentia δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, το δραστικό συστατικό του (ντουλοξετίνη) υφίσταται επίσης και ως αντικαταθλιπτικό φαρμακευτικό προϊόν. Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επέλθει σημαντική ύφεση. Καθώς ενδέχεται να μην εμφανιστεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επέλθει τέτοια βελτίωση. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης. Ασθενείς με ιστορικό συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία ή εκείνες που εμφανίζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικών σκέψεων πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο για αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 25 ετών.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυτοκτονικών σκέψεων και αυτοκτονικών συμπεριφορών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουλοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι γιατροί πρέπει να ενθαρρύνουν τις ασθενείς να αναφέρουν οποιεσδήποτε σκέψεις ή συναισθήματα δυσφορίας ή συμπτώματα κατάθλιψης ανά πάσα στιγμή. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Loxentia, η ασθενής εμφανίσει διέγερση ή συμπτώματα κατάθλιψης, πρέπει να αναζητηθεί εξειδικευμένη ιατρική συμβουλή, καθώς η κατάθλιψη αποτελεί μια σοβαρή ιατρική κατάσταση. Εάν ληφθεί απόφαση για έναρξη αντικαταθλιπτικής φαρμακολογικής θεραπείας, συνιστάται σταδιακή διακοπή του Loxentia (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών

Το Loxentia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρικότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά και θυμός), παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε κλινικές δοκιμές μεταξύ παιδιών και εφήβων που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Εάν, βάσει της κλινικής ανάγκης, ληφθεί παρόλα αυτά απόφαση για θεραπεία, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας από μακροχρόνια χρήση σε παιδιά και εφήβους σχετικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ντουλοξετίνη

Η ντουλοξετίνη χρησιμοποιείται υπό διαφορετικές εμπορικές ονομασίες σε αρκετές ενδείξεις (θεραπεία του διαβητικού νευροπαθητικού άλγους, της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής και της ακράτειας ούρων από προσπάθεια). Η χρήση περισσότερων του ενός από αυτά τα προϊόντα ταυτόχρονα πρέπει να αποφεύγεται.

Ηπατίτιδα/αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Περιστατικά ηπατικής κάκωσης, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (>10 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο), ηπατίτιδας και ίκτερου έχουν αναφερθεί με τη ντουλοξετίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Τα περισσότερα από αυτά εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας. Το μοτίβο της ηπατικής βλάβης ήταν κυρίως ηπατοκυτταρικό. Η ντουλοξετίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατική κάκωση.

Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της ντουλοξετίνης έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από αδυναμία της ασθενούς να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας. Σε ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιζήμια.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-ντορεπινεφρίνης (SNRIs) μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει αναφορές μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs/SNRIs.

Σακχαρώδη

Το Loxentia περιέχει σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs): Λόγω του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, η ντουλοξετίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μη εκλεκτικούς μη αναστρέψιμους

αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) ή εντός τουλάχιστον 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με έναν MAOI. Με βάση την ημίσεια ζωή της ντουλοξετίνης, πρέπει να μεσολαβήσουν τουλάχιστον 5 ημέρες από τη διακοπή του Loxentia πριν από την έναρξη της θεραπείας με έναν MAOI (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση του Loxentia με εκλεκτικούς, αναστρέψιμους MAOIs, όπως η μοκλοβεμίδη, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Το αντιβιοτικό λινεζολίδη είναι ένας αναστρέψιμος μη εκλεκτικός MAOI και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Loxentia (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP1A2: Επειδή το CYP1A2 εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ντουλοξετίνης, η ταυτόχρονη χρήση του Loxentia με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 είναι πιθανό να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις της ντουλοξετίνης. Η φλουβοξαμίνη (100 mg μία φορά ημερησίως), ένας ισχυρός αναστολέας του CYP1A2, μείωσε τη φαινόμενη κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα κατά περίπου 77% και αύξησε την AUC_{0-t} 6 φορές. Επομένως, το Loxentia δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2, όπως η φλουβοξαμίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα του ΚΝΣ: Συνιστάται προσοχή όταν το Loxentia λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα κεντρικά δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες, συμπεριλαμβανομένων του αλκοόλ και των κατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. βενζοδιαζεπίνες, μορφινομιμητικά, αντιψυχωσικά, φαινοβαρβιτάλη, κατασταλτικά αντισταμινικά).

Σεροτονινεργικοί παράγοντες: Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν SSRIs/SNRIs ταυτόχρονα με σεροτονινεργικούς παράγοντες. Συνιστάται προσοχή εάν το Loxentia χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με σεροτονινεργικούς παράγοντες όπως οι SSRIs, SNRIs, με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όπως η κλομιπραμίνη ή η αμιτριπυλίνη, με MAOIs όπως η μοκλοβεμίδη ή η λινεζολίδη, με St John's wort (Υπερηκόν το διάτρητον) ή με τριπτάνες, βουπρενορφίνη, τραμαδόλη, πεθιδίνη και τρυπτοφάνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση της ντουλοξετίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6: Η ντουλοξετίνη είναι ένας μέτριας ισχύος αναστολέας του CYP2D6. Όταν η ντουλοξετίνη χορηγήθηκε σε δόση 60 mg δύο φορές ημερησίως με μία μονή δόση δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος του CYP2D6, η AUC της δεσιπραμίνης αυξήθηκε 3 φορές. Η συγχορήγηση της ντουλοξετίνης (40 mg δύο φορές ημερησίως) αυξάνει την AUC της τολτεροδίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (2 mg δύο φορές ημερησίως) κατά 71%, αλλά δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ενεργού 5-υδροξυλιωμένου μεταβολίτη της και δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας. Συνιστάται προσοχή εάν το Loxentia συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 (ρισπεριδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [TCAs] όπως η νορτριπυλίνη, η αμιτριπυλίνη και η μιπραμίνη), ιδίως εάν έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (όπως η φλεκαϊνίδη, η προπαφαινόνη και η μετοπρολόλη).

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

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες: Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ντουλοξετίνη συνδυάζεται με από στόματος αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, λόγω του δυνητικού αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας που αποδίδεται σε φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί αυξήσεις στις τιμές του INR όταν η ντουλοξετίνη συγχορηγήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση ντουλοξετίνης με βαρφαρίνη υπό συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, σε υγιείς εθελοντές, ως μέρος μιας κλινικής φαρμακολογικής

μελέτης, δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική μεταβολή του INR από την αρχική τιμή ή των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων 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 στον ρυθμό ή την έκταση της απορρόφησης της ντουλοξετίνης μετά τη χορήγηση από στόματος δόσης 40 mg.

Επαγωγείς του CYP1A2: Οι αναλύσεις μελετών πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έχουν δείξει ότι οι καπνιστές έχουν σχεδόν 50% χαμηλότερες συγκεντρώσεις ντουλοξετίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με τους μη καπνιστές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε ζώα, η ντουλοξετίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών, και οι επιδράσεις στα θηλυκά ήταν εμφανείς μόνο σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα.

Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης (AUC) της ντουλοξετίνης χαμηλότερα από τη μέγιστη κλινική έκθεση (βλ. παράγραφο 5.3).

Δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης δεν υποδηλώνουν συνολικό αυξημένο κίνδυνο μείζονος συγγενούς δυσπλασίας (μία από τις ΗΠΑ περιλάμβανε 2.500 που εκτέθηκαν σε ντουλοξετίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και μία από την ΕΕ περιλάμβανε 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 την προχωρημένη κύηση (σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο 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 πρόωρους τοκετούς ανά 100 γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη σε προχωρημένη κύηση). Η πλειονότητα συνέβη μεταξύ της 35ης και 36ης εβδομάδας κύησης. Αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη των ΗΠΑ.

Τα δεδομένα παρατήρησης των ΗΠΑ κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο (λιγότερο από 2 φορές) για αιμορραγία μετά τον τοκετό μετά από έκθεση σε ντουλοξετίνη εντός του μήνα πριν από τον τοκετό.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρήση SSRIs κατά την κύηση, ιδίως στην προχωρημένη κύηση, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης νεογνού (PPHN). Παρόλο που καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει τη σχέση της PPHN με τη θεραπεία με SNRI, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί με τη ντουλοξετίνη, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικό μηχανισμό δράσης (αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

Όπως και με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα διακοπής στο νεογνό μετά από χρήση ντουλοξετίνης από τη μητέρα κοντά στον τοκετό. Τα συμπτώματα διακοπής που παρατηρούνται με τη ντουλοξετίνη μπορεί να περιλαμβάνουν υποτονία, τρόμο, νευρικότητα, δυσκολία στη σίτιση, αναπνευστική δυσχέρεια και επιληπτικές κρίσεις. Η πλειονότητα των περιστατικών έχει συμβεί είτε κατά τον τοκετό ή εντός λίγων ημερών από τον τοκετό.

Το Loxentia πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση μόνον εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Πρέπει να δίνεται σύσταση στις γυναίκες να ενημερώνουν τον γιατρό τους εάν μείνουν έγκυες ή σκοπεύουν να μείνουν έγκυες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Η ντουλοξετίνη απεκκρίνεται ελάχιστα στο ανθρώπινο γάλα με βάση μια μελέτη 6 ασθενών σε γαλουχία, οι οποίες δεν θήλαζαν τα παιδιά τους. Η εκτιμώμενη ημερήσια δόση στα βρέφη σε mg/kg είναι περίπου το 0,14% της μητρικής δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Καθώς η ασφάλεια της ντουλοξετίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή, η χρήση του Loxentia κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Loxentia μπορεί να σχετίζεται με καταστολή και ζάλη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι, εάν παρουσιάσουν καταστολή ή ζάλη, πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη σε κλινικές δοκιμές για SUI και άλλες διαταραχές του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος ήταν ναυτία, ξηρό στόμα, κόπωση και δυσκοιλιότητα. Η ανάλυση των δεδομένων από τέσσερις κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε ασθενείς με SUI, όπου συμμετείχαν 958 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη και 955 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, έδειξε ότι η εμφάνιση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη συνήθως κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Ωστόσο, η πλειονότητα των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν εντός 30 ημερών από την εμφάνισή τους (π.χ. η ναυτία).

β. Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστής συχνότητας
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>					
		Λαρυγγίτιδα			
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>					
		Διαταραχή υπερευαισθησίας	Αναφυλακτική αντίδραση		
<i>Ενδοκρινικές διαταραχές</i>					
		Υποθυρεοειδισμός			
<i>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</i>					
	Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση	Υπεργλυκαιμία (αναφέρθηκε ειδικά σε διαβητικές ασθενείς) Υπονατρίαζμία SIADH ⁶		
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>					
	Αϋπνία	Βρουξισμός	Αυτοκτονική		

	Διέγερση Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία Άγχος Διαταραχή ύπνου	Αποπροσανατολι- σμός Απάθεια Μη φυσιολογικός οργασμός Μη φυσιολογικά όνειρα	συμπεριφορά ^{5,6} Αυτοκτονικός ιδεασμός ^{5,7} Μανία ⁶ Ψευδαισθήσεις Επιθετικότητα και θυμός ^{4,6}		
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>					
	Κεφαλαλγία Ζάλη Λήθαργος Υπνηλία Τρόμος Παραισθησία	Νευρικήτητα Διαταραχή της προσοχής Δυσγευσία Ύπνος κακής ποιότητας	Σύνδρομο σεροτονίνης ⁶ Ακούσιοι μυϊκοί σπασμοί ^{1,6} Μυόκλονος Ακαθισία ⁶ Ψυχοκινητική ανησυχία ⁶ Εξωπυραμιδικά συμπτώματα ⁶ Δυσκινησία Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών		
<i>Διαταραχές του οφθαλμού</i>					
	Θάμβος οράσεως	Μυδρίαση Ελάττωση της όρασης Ξηρός οφθαλμός	Γλαύκωμα		
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>					
	Ώιγος	Εμβοές ¹ Ωταλγία			
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>					
		Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία	Υπερκοιλιακή αρρυθμία, κυρίως κολπική μαρμαρυγή		Μυοκαρδιο- πάθεια επαγόμενη από στρες (Μυοκαρδιο- πάθεια Takotsubo)
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>					
	Υπέρταση ^{3,7} Ερυθρίαση	Συγκοπή ² Αύξηση της αρτηριακής πίεσης ³	Υπερτασική κρίση ³ Ορθοστατική υπόταση ² Περιφερική αίσθηση ψυχρού		
<i>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</i>					
		Χασμουρητό	Συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό Επίσταξη Διάμεση πνευμονοπάθεια ¹⁰ Ηωσινοφιλική πνευμονία ⁶		
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>					
Ναυτία	Διάρροια	Αιμορραγία	Αιματοχесία		

Ξηρό στόμα Δυσκοιλιότητα	Κοιλιακό άλγος Έμετος Δυσπεψία	γαστρεντερικού ⁷ Γαστρεντερίτιδα Στοματίτιδα Ερυγή Γαστρίτιδα Δυσφαγία Μετεωρισμός Απόπνοια	Μικροσκοπική κολίτιδα ⁹		
<i>Ηπατοχολικές διαταραχές</i>					
		Ηπατίτιδα ³ Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση) Οξεία ηπατική κάκωση	Ηπατική ανεπάρκεια ⁶ Ήκτερος ⁶		
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>					
	Εφίδρωση αυξημένη	Εξάνθημα Νυκτερινοί ιδρώτες Κνίδωση Δερματίτιδα εξ επαφής Κρύος ιδρώτας Αυξημένη τάση για μολωπισμό	Σύνδρομο Stevens-Johnson ⁶ Αγγειονευρωτικό οίδημα ⁶ Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας	Δερματική αγγειίτιδα	
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>					
		Μυοσκελετικό άλγος Μυϊκό σφίξιμο Μυϊκός σπασμός Τρισμός	Μυϊκές δεσμιδώσεις		
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>					
		Δυσχερής έναρξη ούρησης Δυσουρία Νυκτουρία Πολλακιουρία Οσμή ούρων μη φυσιολογική	Κατακράτηση ούρων ⁶ Πολυουρία Ελάττωση ροής ούρων		
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>					
		Γυναικολογική αιμορραγία Συμπτώματα εμμηνόπαυσης	Διαταραχές εμμήνου ρύσης Γαλακτόρροια Υπερπρολακτι- ναιμία Αιμορραγία μετά τον τοκετό ⁶		
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</i>					
Κόπωση	Εξασθένιση Ρίγη	Θωρακικό άλγος ⁷ Πτώσεις ⁸ Μη φυσιολογική διάθεση Αίσθηση ψύχους Δίψα	Διαταραχή βάδισης		

		Αίσθημα κακουχίας Αίσθηση θερμού			
<i>Διερευνήσεις</i>					
		Μείωση σωματικού βάρους Αύξηση σωματικού βάρους Αυξημένη χοληστερόλη αίματος Αυξημένη κρεατινοφωσφο- κινάση αίματος	Αυξημένο κάλιο αίματος		

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

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

³ Βλ. παράγραφο 4.4.

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

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

⁶ Εκτιμώμενη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο.

⁷ Δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το εικονικό φάρμακο.

⁸ Οι πτώσεις ήταν πιο συχνές στις ηλικιωμένες (ηλικίας ≥ 65 ετών).

⁹ Εκτιμώμενη συχνότητα με βάση όλα τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών.

¹⁰ Εκτιμώμενη συχνότητα με βάση τις κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο.

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η διακοπή της ντουλοξετίνης (ιδίως όταν γίνεται απότομα) συχνά οδηγεί σε στερητικά συμπτώματα.

Ζάλη, αισθητηριακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας ή των αισθήσεων που μοιάζουν με ηλεκτροπληξία, ιδίως στην κεφαλή), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και έντονων ονείρων), κόπωση, υπνηλία, διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος, κεφαλαλγία, μυαλγία, ευερεθιστότητα, διάρροια, υπεριδρωσία και ίλιγγος είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γενικά, για τους SSRIs και SNRIs, τα συμβάντα αυτά είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο, σε ορισμένες ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα. Συνιστάται επομένως, όταν η θεραπεία με ντουλοξετίνη δεν είναι πλέον απαραίτητη, να πραγματοποιείται σταδιακή διακοπή με μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

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

Στην οξεία φάση διάρκειας 12 εβδομάδων τριών κλινικών δοκιμών με ντουλοξετίνη σε ασθενείς με διαβητικό νευροπαθητικό άλγος, παρατηρήθηκαν μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη γλυκόζη αίματος νηστείας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη. Η HbA1c ήταν σταθερή τόσο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη όσο και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στη φάση επέκτασης αυτών των μελετών, η οποία διήρκεσε έως και 52 εβδομάδες, υπήρξε

αύξηση στην HbA1c τόσο στην ομάδα της ντουλοξετίνης όσο και στην ομάδα της συνήθους ιατρικής φροντίδας, αλλά η μέση αύξηση ήταν κατά 0,3% μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ντουλοξετίνη. Επίσης υπήρξε μικρή αύξηση στη γλυκόζη αίματος νηστείας και στην ολική χοληστερόλη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη ενώ αυτές οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν ελαφρά μείωση στην ομάδα της συνήθους ιατρικής φροντίδας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, με δόσεις ντουλοξετίνης 5.400 mg. Έχουν συμβεί κάποια θανατηφόρα περιστατικά, κυρίως με συνδυασμένες υπερδοσολογίες, αλλά επίσης και μόνο με τη ντουλοξετίνη σε δόση περίπου 1.000 mg. Σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας (με τη ντουλοξετίνη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα) περιλάμβαναν υπνηλία, κόμα, σύνδρομο σεροτονίνης, επιληπτικές κρίσεις, έμετο και ταχυκαρδία.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη ντουλοξετίνη αλλά εάν εμφανιστεί σύνδρομο σεροτονίνης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ειδικής θεραπείας (όπως με κυπροεπαδίνη και/ή έλεγχος της θερμοκρασίας). Πρέπει να εξασφαλιστεί ελεύθερος αεραγωγός. Συνιστάται παρακολούθηση των καρδιακών και ζωτικών σημείων, μαζί με τα κατάλληλα συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Η γαστρική πύση μπορεί να ενδείκνυται εάν πραγματοποιηθεί αμέσως μετά την κατάποση ή σε συμπτωματικούς ασθενείς. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στον περιορισμό της απορρόφησης. Η ντουλοξετίνη έχει μεγάλο όγκο κατανομής και η προκλητή διούρηση, η αιμοπροσρόφηση και η αφαίμαξομετάγγιση δεν αναμένεται να είναι επωφελείς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ντουλοξετίνη είναι ένας συνδυασμένος αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (5-HT) και της νοραδρεναλίνης (NA). Αναστέλλει ασθενώς την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης και δεν έχει σημαντική συγγένεια με τους ισταμινεργικούς, τους ντοπαμινεργικούς, τους χολινεργικούς και τους αδρενεργικούς υποδοχείς.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μελέτες σε ζώα, τα αυξημένα επίπεδα 5-HT και NE στην ιερή μούρα του νωτιαίου μυελού οδηγούν σε αυξημένο τόνο της ουρήθρας μέσω ενισχυμένης διέγερσης του αιδουκού νεύρου στον γραμμωτό σφιγκτήρα μυ της ουρήθρας μόνο κατά τη φάση πλήρωσης του κύκλου της σύρσης. Ένας παρόμοιος μηχανισμός στις γυναίκες θεωρείται ότι έχει ως αποτέλεσμα ισχυρότερη σύγκλειση της ουρήθρας κατά τη φάση πλήρωσης της κύστης υπό συνθήκες σωματικής προσπάθειας και θα μπορούσε να εξηγήσει την αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης στη θεραπεία γυναικών με SUI.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης 40 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως στη θεραπεία της SUI τεκμηριώθηκε σε τέσσερις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες όπου

τυχαιοποιήθηκαν 1.913 γυναίκες (ηλικίας 22 έως 83 ετών) με SUI. Από αυτές, 958 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ντουλοξετίνη και 955 σε εικονικό φάρμακο. Οι κύριες μετρήσεις αποτελεσματικότητας ήταν η Συχνότητα Επεισοδίων Ακράτειας (IEF) από ημερολόγια καταγραφής και η βαθμολογία που προέκυψε από ένα ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής ειδικό για την ακράτεια (I-QOL).

Συχνότητα Επεισοδίων Ακράτειας: Και στις τέσσερις μελέτες, η ομάδα που έλαβε θεραπεία με ντουλοξετίνη είχε 50% ή μεγαλύτερη διάμεση μείωση στην IEF σε σύγκριση με το 33% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Διαφορές παρατηρήθηκαν σε κάθε επίσκεψη μετά από 4 εβδομάδες (ντουλοξετίνη 54% και εικονικό φάρμακο 22%), 8 εβδομάδες (52% και 29%) και 12 εβδομάδες (52% και 33%) φαρμακευτικής αγωγής.

Σε μια επιπλέον μελέτη που περιορίστηκε σε ασθενείς με σοβαρή SUI, όλες οι ανταποκρίσεις στη ντουλοξετίνη επιτεύχθηκαν εντός 2 εβδομάδων.

Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης δεν έχει αξιολογηθεί για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το κλινικό όφελος της ντουλοξετίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο δεν έχει αποδειχθεί σε γυναίκες με ήπια SUI, οι οποίες ορίστηκαν στις τυχαιοποιημένες δοκιμές ως εκείνες με IEF < 14 ανά εβδομάδα. Σε αυτές τις γυναίκες, το Loxentia ενδέχεται να μην παρέχει κανένα όφελος πέραν αυτού που παρέχουν πιο συντηρητικές παρεμβάσεις.

Ποιότητα Ζωής: Οι βαθμολογίες με βάση το ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής για την Ακράτεια (I-QOL) βελτιώθηκαν σημαντικά στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ντουλοξετίνη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (βελτίωση βαθμολογίας 9,2 έναντι 5,9, $p < 0,001$).

Χρησιμοποιώντας μια κλίμακα συνολικής βελτίωσης (PGI), σημαντικά περισσότερες γυναίκες που χρησιμοποίησαν ντουλοξετίνη, θεώρησαν ότι τα συμπτώματα της ακράτειας από προσπάθεια βελτιώθηκαν με τη θεραπεία σε σύγκριση με τις γυναίκες που χρησιμοποίησαν εικονικό φάρμακο (64,6% έναντι 50,1%, $p < 0,001$).

Loxentia και Προηγούμενη Χειρουργική Επέμβαση για την Ακράτεια: Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι τα οφέλη της ντουλοξετίνης δεν μειώνονται σε γυναίκες με ακράτεια ούρων από προσπάθεια που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε χειρουργική επέμβαση για την ακράτεια.

Loxentia και Εκπαίδευση των Μυών του Πυελικού Εδάφους (PFMT): Κατά τη διάρκεια μιας τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης μελέτης διάρκειας 12 εβδομάδων, η ντουλοξετίνη κατέδειξε μεγαλύτερες μειώσεις στην IEF σε σύγκριση είτε με το εικονικό φάρμακο είτε μόνο με την PFMT. Η συνδυασμένη θεραπεία (ντουλοξετίνη + PFMT) έδειξε μεγαλύτερη βελτίωση τόσο στη χρήση πάνας όσο και στις ειδικές με την πάθηση μετρήσεις της ποιότητας ζωής σε σύγκριση με τη ντουλοξετίνη μόνο ή με την PFMT μόνο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ντουλοξετίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ακράτειας ούρων από προσπάθεια. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ντουλοξετίνη χορηγείται ως ένα μόνο εναντιομερές. Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτενώς από οξειδωτικά ένζυμα (CYP1A2 και το πολυμορφικό CYP2D6) και ακολουθεί σύζευξη. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης παρουσιάζουν μεγάλη διατομική μεταβλητότητα (γενικά 50-60%), εν μέρει οφειλόμενη στο φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα και την κατάσταση μεταβολισμού του CYP2D6.

Απορρόφηση: Η ντουλοξετίνη απορροφάται καλά μετά την από στόματος χορήγηση με τη C_{max} να επιτυγχάνεται 6 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ντουλοξετίνης

κυμαίνεται από 32% έως 80% (μέση τιμή 50%). Η τροφή καθυστερεί τον χρόνο επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης από 6 σε 10 ώρες και μειώνει οριακά την έκταση της απορρόφησης (περίπου 11%). Οι μεταβολές αυτές δεν έχουν καμία κλινική σημασία.

Κατανομή: Η ντουλοξετίνη συνδέεται κατά περίπου 96% με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Η ντουλοξετίνη συνδέεται τόσο με τη λευκωματίνη όσο και με την άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η πρωτεϊνική σύνδεση δεν επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία ή την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Βιομετασχηματισμός: Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται εκτενώς και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα. Τόσο το κυτόχρωμα P450-2D6 όσο και το κυτόχρωμα 1A2 καταλύουν τον σχηματισμό των δύο κύριων μεταβολιτών, της συζευγμένης με γλυκουρονίδιο 4-υδροξύ ντουλοξετίνης και της συζευγμένης μεθεικό 5-υδροξύ 6-μεθοξύ ντουλοξετίνης. Με βάση *in vitro* μελέτες, οι κυκλοφορούντες μεταβολίτες της ντουλοξετίνης θεωρούνται φαρμακολογικά ανενεργοί. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης σε ασθενείς με χαμηλή μεταβολική ικανότητα όσον αφορά το CYP2D6 δεν έχουν μελετηθεί ειδικώς. Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα της ντουλοξετίνης στο πλάσμα είναι υψηλότερα σε αυτούς τους ασθενείς.

Αποβολή: Η ημίσεια ζωή αποβολής της ντουλοξετίνης κυμαίνεται από 8 έως 17 ώρες (μέση τιμή 12 ώρες). Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης, η κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα κυμαίνεται από 22 l/ώρα έως 46 l/ώρα (μέση τιμή 36 l/ώρα). Μετά την από στόματος χορήγηση δόσης, η φαινόμενη κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα κυμαίνεται από 33 έως 261 l/ώρα (μέση τιμή 101 l/ώρα).

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο: Έχουν εντοπιστεί φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών (η φαινόμενη κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 50% χαμηλότερη στις γυναίκες). Με βάση την αλληλοεπικάλυψη στο εύρος της κάθαρσης, οι φαρμακοκινητικές διαφορές που βασίζονται στο φύλο δεν δικαιολογούν τη σύσταση για χρήση χαμηλότερης δόσης σε γυναίκες ασθενείς.

Ηλικία: Έχουν εντοπιστεί φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ νεαρότερων και ηλικιωμένων γυναικών (≥ 65 ετών) (η AUC αυξάνεται κατά περίπου 25% και η ημίσεια ζωή είναι περίπου 25% μεγαλύτερη στις ηλικιωμένες γυναίκες), αν και η έκταση αυτών των μεταβολών δεν είναι επαρκής για να δικαιολογήσει προσαρμογές της δόσης. Ως γενική σύσταση, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία των ηλικιωμένων γυναικών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

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

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: Η μέτριας σοβαρότητας ηπατική νόσος (Κατηγορίας B κατά Child Pugh) επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης. Σε σύγκριση με υγιή άτομα, η φαινόμενη κάθαρση της ντουλοξετίνης στο πλάσμα ήταν κατά 79% χαμηλότερη, η φαινόμενη τελική ημίσεια ζωή ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερη και η AUC ήταν 3,7 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας ηπατική νόσο. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης και των μεταβολιτών της δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Θηλάζουσες μητέρες: Η διάθεση της ντουλοξετίνης μελετήθηκε σε 6 θηλάζουσες γυναίκες που βρίσκονταν τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η ντουλοξετίνη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα και οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο μητρικό γάλα είναι περίπου το ένα τέταρτο εκείνων στο πλάσμα. Η ποσότητα της ντουλοξετίνης στο μητρικό γάλα είναι περίπου 7 μg /ημέρα κατά τη χορήγηση δόσης 40 mg δύο φορές ημερησίως. Η γαλουχία δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντουλοξετίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ντουλοξετίνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια τυπική σειρά δοκιμών και δεν ήταν καρκινογόνος σε επίμυες. Στη μελέτη καρκινογένεσης σε επίμυες παρατηρήθηκαν πολυπύρρηνα κύτταρα στο ήπαρ απουσία άλλων ιστοπαθολογικών μεταβολών. Ο υποκείμενος μηχανισμός και η κλινική συνάφεια δεν είναι γνωστά. Σε θηλυκούς μύες που έλαβαν ντουλοξετίνη για 2 έτη 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 συνάφεια αυτών των δεδομένων από τους μύες με τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Οι θηλυκοί επίμυες που έλαβαν ντουλοξετίνη πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος και στα πρώιμα στάδια της κύησης παρουσίασαν μείωση στην κατανάλωση τροφής και στο σωματικό βάρος, διαταραχή του οιστρικού κύκλου, μειωμένους δείκτες γέννησης ζώντων εμβρύων και επιβίωσης απογόνων, καθώς και καθυστέρηση ανάπτυξης των απογόνων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης που εκτιμήθηκαν να είναι το πολύ στο μέγιστο εκείνων της κλινικής έκθεσης (AUC). Σε μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε κονίκλους, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών και σκελετικών δυσπλασιών σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης χαμηλότερα εκείνων της μέγιστης κλινικής έκθεσης (AUC). Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε άλλη μελέτη που εξέτασε μια υψηλότερη δόση ενός διαφορετικού άλατος της ντουλοξετίνης. Σε μια μελέτη προ/μεταγεννητικής τοξικότητας σε επίμυες, η ντουλοξετίνη προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο επίπεδο της συμπεριφοράς των απογόνων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης χαμηλότερα εκείνων της μέγιστης κλινικής έκθεσης (AUC).

Μελέτες σε νεαρούς επίμυες αποκάλυψαν παροδικές επιδράσεις στη νευροσυμπεριφορά, 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 σε νεαρούς επίμυες ήταν παρόμοιο με αυτό των ενήλικων επιμύων. Το επίπεδο μη εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίστηκε στα 20 mg/kg/ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Σακχαρόζη σφαιρίδια (σακχαρόζη, άμυλο αραβοσίτου)

Υπρομελλόζη 6 cP

Σακχαρόζη

Ασκορβικό οξύ

Υπρομελλόζη οξική-ηλεκτρική

Τάλκης

Κιτρικός τριαιθυλεστέρας

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) – μόνο στα καψάκια των 40 mg

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) – μόνο στα καψάκια των 40 mg

Μελάνι (κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη (E1520), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), καλίου υδροξείδιο (E525))

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Loxentia 20 mg: - (έκτακτη εισαγωγή με αριθμό έγκρισης: 128470/23-12-2025)

Loxentia 40 mg: - (έκτακτη εισαγωγή με αριθμό έγκρισης: 128470/23-12-2025)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: - (έκτακτη εισαγωγή)

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: - (έκτακτη εισαγωγή)

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Μάρτιος 2026

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