

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Eurogenerics 30 mg harde maagsapresistente capsules

Duloxetine Eurogenerics 60 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 30 mg duloxetine (onder de vorm van hydrochloride).

Hulpstoff(en) met bekend effect

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 66 mg sucrose.

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 60 mg duloxetine (onder de vorm van hydrochloride).

Hulpstoff(en) met bekend effect

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 132 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Duloxetine Eurogenerics 30 mg capsules hebben een wit lichaam en een donkerblauwe dop, zijn gevuld met gebroken witte maagsapresistente pellets en hebben een lengte van $15,9\pm 1$ mm en een breedte van $5,82\pm 1$ mm.

Duloxetine Eurogenerics 60 mg capsules hebben een groen lichaam en een donkerblauwe dop, zijn gevuld met gebroken witte maagsapresistente pellets en hebben een lengte van $19,4\pm 1$ mm en een breedte van $6,91\pm 1$ mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van majeure depressieve stoornis.
Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn.
Behandeling van generaliseerde angststoornis.

Duloxetine Eurogenerics is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.
Voor meer informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Majeure depressieve stoornis

De startdosis en de aanbevolen onderhoudsdosis is 60 mg eenmaal daags, met of zonder voedsel. Doseringen hoger dan 60 mg eenmaal daags, tot een maximale dosis van 120 mg per dag, zijn in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid. Er is echter geen klinisch bewijs dat erop wijst dat

patiënten die niet op de aanbevolen startdosis reageren, baat zouden kunnen hebben bij optitreren van de dosis.

Een therapeutische respons wordt gewoonlijk na 2 tot 4 weken behandeling waargenomen.

Na consolidatie van de antidepressieve respons wordt aanbevolen de behandeling gedurende een aantal maanden voort te zetten om terugval te voorkomen. Bij patiënten met respons op duloxetine en met een voorgeschiedenis van herhaalde episoden van majeure depressie kan verdere langetermijnbehandeling met een dosis van 60 tot 120 mg per dag overwogen worden.

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen startdosis bij patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis is 30 mg eenmaal daags, met of zonder voedsel. Bij patiënten met onvoldoende respons dient de dosis te worden verhoogd tot 60 mg, wat de gebruikelijke onderhoudsdosis is bij de meeste patiënten.

Bij patiënten met comorbide majeure depressieve stoornis is de startdosis en de onderhoudsdosis 60 mg eenmaal daags (zie ook doseringsadvies hierboven).

Doses tot 120 mg per dag zijn effectief gebleken en zijn in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid. Voor patiënten met onvoldoende respons op 60 mg kan daarom verhoging tot 90 mg of 120 mg overwogen worden. Verhoging van de dosis dient op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid te gebeuren.

Na consolidatie van de respons wordt aanbevolen de behandeling gedurende een aantal maanden voort te zetten om terugval te voorkomen.

Diabetische perifere neuropathische pijn

De startdosis en de aanbevolen onderhoudsdosis is 60 mg daags, met of zonder voedsel. Doseringen hoger dan 60 mg eenmaal daags, tot een maximale dosis van 120 mg per dag toegediend in gelijk verdeelde doses, zijn in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid. De plasmaconcentratie van duloxetine vertoont grote interindividuele variabiliteit (zie rubriek 5.2). Om die reden kunnen sommige patiënten, die onvoldoende reageren op 60 mg, baat hebben bij een hogere dosis.

De respons op de behandeling dient na 2 maanden te worden geëvalueerd. Bij patiënten met een inadequate initiële respons is een additionele respons na deze periode onwaarschijnlijk.

Het therapeutische voordeel dient regelmatig (minstens om de drie maanden) opnieuw te worden beoordeeld (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten uitsluitend op basis van de leeftijd. Zoals bij ieder geneesmiddel is echter voorzichtigheid geboden bij het behandelen van ouderen, in het bijzonder bij 120 mg duloxetine per dag voor majeure depressieve stoornis of gegeneraliseerde angststoornis waarvoor de gegevens beperkt zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Duloxetine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening die leidt tot leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 80 ml/min) is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. Duloxetine mag niet worden gebruikt door patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min; zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Duloxetine dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de

behandeling van majeure depressieve stoornis wegens problemen op het vlak van veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij pediatrische patiënten van 7 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn zijn niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Stopzetting van de behandeling

Plotselinge stopzetting dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met duloxetine dient de dosis over een periode van ten minste 1 tot 2 weken geleidelijk te worden afgebouwd om de kans op onthoudingsverschijnselen zo klein mogelijk te houden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Wanneer onverdraaglijke symptomen optreden na een verlaging van de dosis of bij stopzetting van de behandeling, kan overwogen worden de voorheen voorgeschreven dosis te hervatten.

Vervolgens kan de arts de dosis verder verlagen, maar in een geleidelijker tempo.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van duloxetine met niet-selectieve, irreversibele monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Een leveraandoening die leidt tot leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Duloxetine dient niet te worden gebruikt in combinatie met fluvoxamine, ciprofloxacine of enoxacine (d.w.z. krachtige CYP1A2-remmers) aangezien de combinatie tot verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine leidt (zie rubriek 4.5).

Een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Opstarten van een behandeling met duloxetine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie; dit zou tot een verhoogd risico op hypertensieve crisis bij deze patiënten kunnen leiden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Manie en convulsies

Duloxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie of met de diagnose bipolaire stoornis en/of convulsies.

Mydriasis

Mydriasis is gemeld in samenhang met duloxetine. Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer duloxetine wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of aan degenen met een risico op acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Bloeddruk en hartslag

Duloxetine wordt geassocieerd met een verhoging van de bloeddruk en klinisch significante hypertensie bij bepaalde patiënten. Dit kan een gevolg zijn van het noradrenerge effect van duloxetine. Gevallen van hypertensieve crisis zijn gerapporteerd met duloxetine, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Daarom wordt bij patiënten met bekende hypertensie en/of een andere hartziekte controle van de bloeddruk aanbevolen, vooral gedurende de eerste maand van de behandeling. Duloxetine dient

voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten bij wie de conditie in gevaar zou kunnen worden gebracht door een versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer duloxetine wordt gebruikt samen met geneesmiddelen die het metabolisme ervan kunnen verstoren (zie rubriek 4.5). Voor patiënten die een blijvende toename van de bloeddruk ervaren tijdens het gebruik van duloxetine, dient hetzij dosisverlaging, hetzij geleidelijke stopzetting van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie dient duloxetine niet gestart te worden (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis

Verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine komen voor bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die hemodialyse ondergaan (creatinineklaring < 30 ml/min). Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, zie rubriek 4.3. Zie rubriek 4.2 voor informatie over patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis.

Serotoninesyndroom/Maligne neurolepticasyndroom

Zoals bij andere serotonerge middelen kan het serotoninesyndroom of maligne neurolepticasyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, kan bij behandeling met duloxetine optreden, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge middelen (waaronder SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva of triptanen), van middelen die het metabolisme van serotonine verstoren zoals MAO-remmers, of van antipsychotica of andere dopamineantagonisten die de serotonerge neurotransmittersystemen kunnen beïnvloeden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen bestaan uit veranderingen van de mentale status (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire stoornissen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree). Serotoninesyndroom in zijn meest ernstige vorm kan lijken op MNS, waaronder hyperthermie, spierstijfheid, verhoogde serumcreatinekinasespiegels, autonome instabiliteit met mogelijke snelle fluctuaties van vitale functies en veranderingen in de mentale toestand.

Indien gelijktijdige behandeling met duloxetine en andere serotonerge/neuroleptische middelen die van invloed kunnen zijn op de serotonerge en/of dopaminerge neurotransmittersystemen klinisch noodzakelijk is, wordt nauwgezette observatie van de patiënt aanbevolen, in het bijzonder tijdens het instellen van de behandeling en bij verhogingen van de dosis.

Sint-janskruid

Bijwerkingen kunnen vaker optreden tijdens gelijktijdig gebruik van duloxetine en kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Suicide

Majeure depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis: Depressie gaat gepaard met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Aangezien gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer mogelijk geen verbetering optreedt, moeten patiënten nauwlettend gevolgd worden totdat een dergelijke verbetering wel optreedt. Algemene klinische ervaring wijst erop dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychische aandoeningen waarvoor duloxetine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd zijn met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kan comorbiditeit bestaan tussen deze aandoeningen en een majeure depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met een majeure depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of

suïcidepogingen, en deze patiënten moeten tijdens de behandeling nauwlettend gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een verhoogd risico op suïcidaal gedrag zien bij gebruik van antidepressiva, vergeleken met placebo, bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Gevalen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld gedurende behandeling met duloxetine of kort na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Patiënten, in het bijzonder patiënten met een hoog risico dienen nauwlettend gevolgd te worden tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen, en van de noodzaak onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Diabetische perifere neuropathische pijn

Zoals bij andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar farmacologisch werkingsmechanisme (antidepressiva) zijn op zichzelf staande gevallen van suïcidale ideeënvorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met duloxetine of kort na het stopzetten van de behandeling. Voor de risicofactoren van suïcidaliteit bij depressie, zie hierboven. Artsen dienen patiënten aan te moedigen om verontrustende gedachten of gevoelens altijd te melden.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Duloxetine mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden aan suïcide gerelateerd gedrag (suïcidepogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van klinische noodzaak, toch besloten wordt tot behandeling over te gaan, dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen (zie rubriek 5.1). Daarnaast ontbreken langetermijngegevens over de veiligheid bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubriek 4.8).

Bloeding

Bij selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine/noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), waaronder duloxetine, is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals ecchymosen, purpura en gastro-intestinale bloedingen. Duloxetine kan het risico op post-partumbloedingen verhogen (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. NSAID's of acetylsalicylzuur) en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is gerapporteerd bij toediening van duloxetine, waaronder gevallen met minder dan 110 mmol natrium/l serum. Hyponatriëmie kan te wijten zijn aan het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH). De meeste gevallen van hyponatriëmie kwamen voor bij oudere patiënten, in het bijzonder wanneer dit gepaard ging met een recente voorgeschiedenis van verstoorde vloeistofbalans of met omstandigheden die predisponeren tot een verstoorde vloeistofbalans. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde kans op hyponatriëmie, zoals ouderen, cirrotische- of gedehydrateerde patiënten of patiënten behandeld met diuretica.

Stopzetting van de behandeling

Onthoudingsverschijnselen bij stopzetting van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken werden bijwerkingen waargenomen na abrupt stopzetten van de behandeling bij 45% van de patiënten behandeld met duloxetine en bij 23% van de patiënten behandeld met placebo. De kans op onthoudingsverschijnselen bij behandeling met SSRI's en SNRI's kan van verschillende factoren afhangen, waaronder de duur en de dosis van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven

in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig van aard, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig van intensiteit kunnen zijn. Gewoonlijk treden ze op in de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, maar in zeer zeldzame gevallen zijn deze symptomen gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis vergeten waren. Over het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze vanzelf binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige patiënten langer kunnen aanhouden (2 tot 3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om duloxetine geleidelijk af te bouwen over een periode van ten minste 2 weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van 120 mg duloxetine bij oudere patiënten met majeure depressieve stoornissen of gegeneraliseerde angststoornis. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het behandelen van ouderen met de maximale dosering (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Acathisie/psychomotorische onrust

Het gebruik van duloxetine is geassocieerd met het ontwikkelen van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of uitputtende rusteloosheid en drang om te bewegen, vaak gepaard gaand met het onvermogen om stil te zitten of te staan. Dit treedt meestal tijdens de eerste paar weken van de behandeling op. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn.

Geneesmiddelen die duloxetine bevatten

Duloxetine wordt toegepast onder verschillende handelsmerken voor verscheidene indicaties (behandeling van diabetische neuropathische pijn, majeure depressieve stoornis, gegeneraliseerde angststoornis en stress-urine-incontinentie). Gelijktijdig gebruik van meer dan één van deze producten dient te worden vermeden.

Hepatitis/verhoogde leverenzymen

Gevalen van leverbeschadiging, waaronder ernstige verhogingen van leverenzymen (> 10 maal de normale bovengrens), hepatitis en geelzucht, zijn gerapporteerd met duloxetine (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen vonden plaats tijdens de eerste maanden van de behandeling. Het patroon van leverbeschadiging was voornamelijk hepatocellulair. Duloxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen geassocieerd met leverbeschadiging.

Sucrose

Duloxetine Eurogenerics harde maagsapresistente capsules bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-/galactose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers): Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient duloxetine niet te worden gebruikt in combinatie met niet-selectieve irreversibele monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen minimaal 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met een MAO-remmer. Op basis van de halfwaardetijd van duloxetine moet na het stopzetten van duloxetine ten minste 5 dagen worden gewacht voordat met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van duloxetine met selectieve reversibele MAO-remmers, zoals moclobemide, wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Het antibioticum linezolid is een reversibele niet-selectieve MAO-remmer en dient niet aan patiënten te worden gegeven die met duloxetine worden behandeld (zie rubriek 4.4).

CYP1A2-remmers: Omdat CYP1A2 bij het metabolisme van duloxetine is betrokken, zal gelijktijdig gebruik van duloxetine en sterke CYP1A2-remmers waarschijnlijk resulteren in hogere concentraties duloxetine. Fluvoxamine (100 mg eenmaal daags), een krachtige CYP1A2-remmer, verlaagde de

schijnbare plasmaklaring van duloxetine met ongeveer 77% en verhoogde de AUC_{0-t} met een factor 6. Daarom dient duloxetine niet te worden toegediend in combinatie met krachtige CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die een effect uitoefenen op het CZS: Het risico van het gebruik van duloxetine in combinatie met andere geneesmiddelen die een effect uitoefenen op het CZS is niet systematisch onderzocht, behalve in de gevallen beschreven in deze rubriek. Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd wanneer duloxetine wordt gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen of stoffen, waaronder alcohol en sedativa (bijv. benzodiazepinen, morfinomimetica, antipsychotica, fenobarbital, sederende antihistaminica).

Serotonerge middelen: In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het serotoninesyndroom bij patiënten die SSRI's/SNRI's gelijktijdig gebruikten met serotonerge middelen. Voorzichtigheid is geboden als duloxetine tegelijk wordt gebruikt met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva zoals clomipramine of amitriptyline, MAO-remmers zoals moclobemide of linezolid, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) of triptanen, tramadol, pethidine en tryptofaan (zie rubriek 4.4).

Effecten van duloxetine op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP1A2: De farmacokinetiek van theofylline, een CYP1A2-substraat, werd niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van duloxetine (60 mg tweemaal daags).

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6: Duloxetine is een matige remmer van CYP2D6. Wanneer duloxetine werd toegediend in een dosis van 60 mg tweemaal daags met een enkele dosis desipramine, een CYP2D6 substraat, was de AUC van desipramine 3 maal zo hoog. Gelijktijdige toediening van duloxetine (40 mg tweemaal daags) verhoogt de AUC van tolterodine (2 mg tweemaal daags) bij steady-state met 71%, maar heeft geen invloed op de farmacokinetiek van de actieve 5-hydroxymetabool hiervan en er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als duloxetine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (risperidon, tricyclische antidepressiva [TCA's] zoals nortriptyline, amitriptyline en imipramine), vooral als deze een smalle therapeutische breedte hebben (zoals flecaïnide, propafenon en metoprolol).

Orale anticonceptiva en andere steroïde middelen: Uit de resultaten van *in vitro*-onderzoeken blijkt dat duloxetine niet aanzet tot de katalytische activiteit van CYP3A. Er zijn geen specifieke *in vivo*-interactiestudies met geneesmiddelen uitgevoerd.

Anticoagulantia en trombocytenuitremmers: Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gecombineerd met orale anticoagulantia of trombocytenuitremmers vanwege een potentieel verhoogd risico op bloedingen als gevolg van een farmacodynamische interactie. Verder zijn er toenames in de INR-waarden gerapporteerd wanneer duloxetine gelijktijdig werd toegediend aan met warfarine behandelde patiënten. Echter, gelijktijdige toediening van duloxetine met warfarine onder steady-state voorwaarden aan gezonde vrijwilligers als onderdeel van een klinisch-farmacologische studie, resulteerde niet in een klinisch significante verandering in INR ten opzichte van de uitgangswaarde, noch in de farmacokinetiek van R- of S-warfarine.

Effecten van andere geneesmiddelen op duloxetine

Antacida en H₂-antagonisten: Gelijktijdige toediening van duloxetine met aluminium en magnesium bevattende antacida of met famotidine had geen significant effect op de snelheid of mate van de absorptie van duloxetine na orale toediening van een dosis van 40 mg.

Middelen met CYP1A2-inducerende werking: Uit farmacokinetische populatieanalyses is gebleken dat de plasmaspiegels van duloxetine bij rokers bijna 50% lager zijn dan bij niet-rokers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij systemische blootstellingsniveaus (AUC) van duloxetine die lager waren dan de maximale klinische blootstelling (zie rubriek 5.3).

Twee grote observationele studies wijzen niet op een algeheel verhoogd risico op ernstige aangeboren misvorming (één uit de VS, waarvan 2.500 blootgesteld aan duloxetine tijdens het eerste trimester en één uit de EU, waaronder 1.500 blootgesteld aan duloxetine tijdens het eerste trimester). De analyse van specifieke misvormingen zoals hartmisvormingen laat onduidelijke resultaten zien.

In de EU-studie werd blootstelling van moeders aan duloxetine tijdens de late zwangerschap (op elk moment vanaf de zwangerschapsduur van 20 weken tot de bevalling) geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte (minder dan 2-voudig, wat overeenkomt met ongeveer 6 extra vroeggeboorten per 100 vrouwen die laat in de zwangerschap met duloxetine werden behandeld). De meerderheid vond plaats tussen 35 en 36 weken zwangerschap. Deze associatie werd niet gezien in de Amerikaanse studie. De Amerikaanse observationele gegevens hebben aangetoond dat het risico op postpartumbloedingen na blootstelling aan duloxetine in de maand voorafgaand aan de geboorte is toegenomen (minder dan 2-voudig).

Epidemiologische gegevens suggereerden dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Hoewel er geen studies bestaan waarin onderzoek werd verricht naar het verband tussen PPHN en een behandeling met SNRI, kan dit potentiële risico niet uitgesloten worden met duloxetine wanneer men rekening houdt met het daaraan gerelateerde werkingsmechanisme (remming van de serotonineheropname).

Zoals bij andere serotonerge geneesmiddelen kunnen bij de pasgeborene onthoudingsverschijnselen optreden wanneer de moeder vlak voor de bevalling duloxetine heeft gebruikt. Onthoudingsverschijnselen waargenomen bij duloxetine kunnen onder andere zijn hypotonie, tremor, voortdurend bewegen, moeilijkheden bij het voeden, ademnood en convulsies. De meerderheid van de gevallen heeft zich ofwel bij de geboorte ofwel een paar dagen na de geboorte voorgedaan.

Duloxetine dient enkel tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. Aan vrouwen moet worden geadviseerd hun arts te informeren als ze tijdens de behandeling zwanger worden of zwanger willen worden.

Borstvoeding

Duloxetine wordt erg zwak uitgescheiden in de humane melk gebaseerd op een studie met 6 patiënten die melkafscheiding hadden en geen borstvoeding gaven aan hun kinderen. De geschatte dagelijkse dosis voor het kind op een mg/kg basis is ongeveer 0,14% van de dosis van de moeder (zie rubriek 5.2). Aangezien de veiligheid van duloxetine bij jonge kinderen niet is vastgesteld, wordt het gebruik van duloxetine tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

In dierstudies had duloxetine geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid en effecten bij vrouwen waren slechts duidelijk bij doses die toxiciteit bij de moeder veroorzaakten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duloxetine kan geassocieerd worden met sedatie en duizeligheid. Patiënten moeten de raad krijgen om potentieel gevaarlijke taken, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, te vermijden indien ze sedatie of duizeligheid ervaren.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die behandeling met duloxetine kregen, waren misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, slaperigheid, en duizeligheid. De meerderheid van de vaak

voorkomende bijwerkingen waren echter licht tot matig van aard, traden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en verdwenen meestal, ook al werd de behandeling voortgezet.

b. Samenvatting van de bijwerkingen in een tabel

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen die verzameld zijn uit spontane meldingen en placebogecontroleerde klinische studies.

Tabel 1: Bijwerkingen

Frequentiebeoordeling: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>					
		Laryngitis			
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>					
			Anafylactische reactie Overgevoeligheidsstoornis		
<i>Endocriene aandoeningen</i>					
			Hypothyreoïdie		
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					
	Verminderde eetlust	Hyperglykemie (vooral gemeld bij diabetici)	Dehydratatie Hyponatriëmie SIADH ⁶		
<i>Psychische stoornissen</i>					
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angst Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Suïcidale ideeënvorming ^{5,7} Slaapstoornis Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie	Suïcidaal gedrag ^{5,7} Manie Hallucinaties Agressie en woede ⁴		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>					
Hoofdpijn Slaperigheid	Duizeligheid Lethargie Tremor Paresthesie	Myoclonus Acathisie ⁷ Nervositeit Stoornis in oplettendheid Dysgeusie Dyskinesie Restless legs syndroom Slechte kwaliteit van slaap	Serotoninesyndroom ⁶ Convulsies ¹ Psychomotorische onrust ⁶ Extrapiramidale symptomen ⁶		
<i>Oogaandoeningen</i>					
	Wazig zicht	Mydriasis Visuele stoornissen	Glaucoom		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>					

	Tinnitus ¹	Vertigo Oorpijn			
Hartaandoeningen					
	Palpitaties	Tachycardie Supraventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren			Stresscardio myopathie (takotsuboca rardiomyopath ie)
Bloedvataandoeningen					
	Bloeddrukverhoging ³ Blozen	Syncope ² Hypertensie ^{3,7} Orthostatische hypotensie ² Perifere kou	Hypertensieve crisis ^{3,6}		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
	Geeuwen	Beklemd gevoel in de keel	Interstitiële longziekte ¹⁰ , Eosinofiele pneumonie ⁶		
Maagdarmsstelselaandoeningen					
Misselijkheid Droge mond	Constipatie Diarree Buikpijn Braken Dyspepsie Flatulentie	Gastro-intestinale bloeding ⁷ Gastro-enteritis Eructatie Gastritis Dysfagie	Stomatitis Bloed in de ontlasting Halitose Microscopische colitis ⁹		
Lever- en galaandoeningen					
		Hepatitis ³ Verhoogde leverenzymen (ALAT, ASAT, alkalische fosfatase) Acute leverbeschadiging	Leverfalen ⁶ Geelzucht ⁶		
Huid- en onderhuidaandoeningen					
	Overmatig zweten Huiduitslag	Nachtelijk zweten Urticaria Contactdermatitis Koud zweet Fotosensibiliteitsreacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken	Stevens-Johnson- syndroom ⁶ Angioneurotisch oedeem ⁶	Cutane vasculitis	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
	Skeletspierpijn Spierspasmen	Spierstijfheid Spiertrekkingen	Trismus		
Nier- en urinewegaandoeningen					
	Dysurie Pollakiurie	Urineretentie Vertraagde urinelozing Nycturie Polyurie Verminderde urinestroom	Abnormale urinegeur		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					

	Erectiele disfunctie Ejaculatiestoornis Vertraagde ejaculatie	Gynaecologische bloeding Menstruatiestoornis Seksuele disfunctie Pijn aan de testes	Menopauzale symptomen Galactorroe Hyperprolactinemie Post-partumbloedingen ⁶		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
	Vallen ⁸ Vermoeidheid	Pijn op de borst ⁷ Abnormaal gevoel Koud aanvoelen Dorst Rillingen Malaise Warm aanvoelen Wankele gang (loopstoornis)			
Onderzoeken					
	Gewichtsafname	Gewichtstoename Verhoogde creatinekinasegehalte in het bloed Verhoogd kaliumgehalte in het bloed	Bloedcholesterol verhoogd		

- ¹ Gevallen van convulsies en gevallen van tinnitus zijn ook gemeld na stopzetting van de behandeling.
- ² Gevallen van orthostatische hypotensie en syncope zijn vooral gemeld aan het begin van de behandeling.
- ³ Zie rubriek 4.4.
- ⁴ Gevallen van agressie en woede zijn voornamelijk gemeld in het begin van de behandeling of na stopzetting van de behandeling.
- ⁵ Gevallen van suïcidale ideeënvorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met duloxetine of net na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).
- ⁶ Geschatte frequentie van bijwerkingen die gemeld zijn na het op de markt brengen van het middel, maar niet waargenomen werden in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.
- ⁷ Niet statistisch significant verschillend van placebo.
- ⁸ Vallen kwam vaker voor bij ouderen (≥ 65 jaar).
- ⁹ Geschatte frequentie gebaseerd op alle klinische onderzoeksdata.
- ¹⁰ Geschatte frequentie op basis van placebogecontroleerde klinische proeven

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen) leidt dit vaak tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie of elektrische schokachtige sensaties, voornamelijk in het hoofd), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en diepe dromen), vermoeidheid, slaperigheid, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, hoofdpijn, myalgie, prikkelbaarheid, diarree, hyperhidrosis en vertigo zijn de meest gemelde reacties.

In het algemeen geldt voor SSRI's en SNRI's dat deze symptomen mild tot matig en zelfbeperkend zijn, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig en/of van lange duur kunnen zijn. Daarom wordt geadviseerd om, wanneer behandeling met duloxetine niet langer nodig is, geleidelijk aan te stoppen door de dosis langzaam af te bouwen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

In de 12 weken durende, acute fase van drie klinische studies met duloxetine bij patiënten met diabetische neuropathische pijn werden kleine maar statistisch significante verhogingen waargenomen van de nuchtere bloedglucose bij met duloxetine behandelde patiënten. HbA1c was stabiel bij zowel de met duloxetine behandelde als de met placebo behandelde patiënten. In de verlengde fase van deze studies, die tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA1c in zowel de duloxetine- als de routinegroep, maar de gemiddelde

toename was 0,3% groter in de met duloxetine behandelde groep. Er was ook een kleine toename van de nuchtere bloedglucosewaarde en het totale cholesterol in de met duloxetine behandelde groep, terwijl deze laboratoriumwaarden een kleine daling lieten zien in de routinegroep.

Het voor de hartfrequentie gecorrigeerde QT-interval bij met duloxetine behandelde patiënten verschilde niet van dat bij met placebo behandelde patiënten. Er werden geen klinische significante verschillen waargenomen voor de QT-, PR-, QRS- of QTcB-metingen tussen met duloxetine behandelde en met placebo behandelde patiënten.

d. Pediatriche patiënten

In klinische onderzoeken werden in totaal 509 pediatriche patiënten van 7 tot 17 jaar met een majeure depressieve stoornis en 241 pediatriche patiënten van 7 tot 17 jaar met een gegeneraliseerde angststoornis behandeld met duloxetine. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van duloxetine bij kinderen en adolescenten gelijk aan wat gezien werd bij volwassenen.

In klinische onderzoeken werden in het begin 467 pediatriche patiënten gerandomiseerd naar duloxetine; zij namen gemiddeld 0,1 kg in gewicht af in 10 weken, vergeleken met een gemiddelde toename van 0,9 kg bij 353 met placebo behandelde patiënten. In de vervolperiode van 4 tot 6 maanden neigden vervolgens de meeste van deze patiënten naar herstel naar hun te verwachten uitgangsgewichtpercentiel; dit percentiel is gebaseerd op bevolkingsgegevens van kinderen met overeenkomende leeftijd en geslacht.

Bij met duloxetine behandelde pediatriche patiënten werd in onderzoeken die tot 9 maanden duurden, een gemiddelde totale afname van 1% in lengtepercentiel waargenomen (een afname van 2% bij kinderen van 7 tot 11 jaar en een toename van 0,3% bij adolescenten van 12 tot 17 jaar) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn gemeld bij duloxetine doses van 5400 mg. Enkele fatale gevallen zijn opgetreden, vooral bij gecombineerde overdoseringen maar ook met enkel duloxetine in een dosis van ongeveer 1000 mg. Tekenen en symptomen van overdosering (bij alleen duloxetine of in combinatie met andere geneesmiddelen) waren slaperigheid, coma, serotoninesyndroom, toevallen, braken en tachycardie.

Er is geen specifiek antidotum tegen duloxetine bekend, maar indien het serotoninesyndroom optreedt, kan specifieke behandeling overwogen worden (zoals met cyproheptadine en/of temperatuurscontrole). De luchtwegen dienen te worden vrijgemaakt. Aangeraden wordt de hartfuncties en de vitale functies te controleren en tevens adequate symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen. Maagspoelen kan nuttig zijn als het snel na inname wordt uitgevoerd, of bij patiënten die symptomen vertonen. Om de absorptie te beperken, kan geactiveerde kool worden gebruikt. Duloxetine heeft een groot distributievolume en het is onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese, hemoperfusie en wisselperfusie van nut zullen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica; overige antidepressiva.

ATC-code: N06AX21.

Werkingsmechanisme

Duloxetine is een gecombineerde serotonine (5-HT)- en noradrenaline (NA)-heropnameremmer. Het remt de heropname van dopamine in zwakke mate en heeft geen significante affiniteit voor histaminerge, dopaminerge, cholinerge en adrenerge receptoren. Duloxetine verhoogt op dosisafhankelijke wijze de extracellulaire spiegels van serotonine en noradrenaline in verscheidene hersengebieden bij dieren.

Farmacodynamische effecten

Duloxetine normaliseerde de pijndrempels in verscheidende preklinische modellen voor neuropathische pijn en ontstekingspijn en het zwakte pijngedrag af in een model voor persistente pijn. Aangenomen wordt dat het pijnremmende vermogen van duloxetine een resultaat is van versterking van de afdalende remmende pijnbanen in het centrale zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Majeure depressieve stoornis: Duloxetine werd onderzocht in een klinisch programma met 3.158 patiënten (blootstelling van 1.285 patiëntjaren) die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor majeure depressie. De werkzaamheid van duloxetine bij de aanbevolen dosis van 60 mg eenmaal daags werd aangetoond in drie van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, acute studies met vaste dosis bij volwassen poliklinische patiënten met een majeure depressieve stoornis. In het algemeen werd de werkzaamheid van duloxetine aangetoond bij dagdoses tussen 60 en 120 mg in een totaal van vijf van zeven gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, acute studies met vaste dosis bij volwassen poliklinische patiënten met een majeure depressieve stoornis.

Duloxetine vertoonde een statistische superioriteit ten opzichte van placebo, zoals gemeten door de verbetering van de totale score op de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) met 17 items (voor zowel de emotionele als de somatische symptomen van depressie). De respons- en remissiecijfers waren ook statistisch significant hoger met duloxetine dan met placebo. Slechts een klein deel van de patiënten opgenomen in klinische kernonderzoeken had ernstige depressie (HAM-D-score bij aanvang > 25).

In een onderzoek naar terugvalpreventie werden patiënten die reageerden op 12 weken acute behandeling met open-label duloxetine 60 mg eenmaal daags, gerandomiseerd naar ofwel duloxetine 60 mg eenmaal daags ofwel placebo gedurende nog eens 6 maanden. Duloxetine 60 mg eenmaal daags vertoonde een

statistisch significante superioriteit in vergelijking met placebo ($p = 0,004$) wat betreft het primaire eindpunt, de preventie van terugval van depressie, gemeten als de tijdsduur tot terugval. De incidentie van terugval tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde follow-upfase was 17% voor duloxetine en 29% voor placebo.

Gedurende 52 weken placebogecontroleerde dubbelblinde behandeling hadden met duloxetine behandelde patiënten met een terugkerende majeure depressieve stoornis een langere symptoomvrije periode ($p < 0,001$) dan patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo. Alle patiënten hadden eerder tijdens behandeling met open-label duloxetine (28 tot 34 weken) een respons vertoond op duloxetine in een dosis van 60 tot 120 mg/dag. Gedurende de 52 weken durende, placebogecontroleerde, dubbelblinde behandelingsfase ervaarde 14,4% van de met duloxetine behandelde patiënten en 33,1% van de met placebo behandelde patiënten een terugkeer van hun depressieve symptomen ($p < 0,001$).

Het effect van duloxetine 60 mg eenmaal daags bij oudere depressieve patiënten (≥ 65 jaar) werd speciaal onderzocht in een studie die een statistisch significant verschil in reductie van de HAM-D17-score liet zien voor met duloxetine behandelde patiënten ten opzichte van met placebo behandelde patiënten. De verdraagbaarheid van duloxetine 60 mg eenmaal daags bij oudere patiënten was vergelijkbaar met deze waargenomen bij jongere volwassenen. De gegevens over oudere patiënten die blootgesteld zijn aan de maximale dosering (120 mg per dag) zijn echter beperkt en derhalve is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van deze populatie.

Gegeneraliseerde angststoornis: Duloxetine vertoonde een statistisch significante superioriteit ten opzichte van placebo in vijf van vijf studies waarvan vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde acute studies, en een terugvalpreventiestudie bij volwassen patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis.

Duloxetine vertoonde een statistisch significante superioriteit ten opzichte van placebo, gemeten als verbetering van de totale score op de Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) en als global functional impairment score op de Sheehan Disability Scale (SDS). De respons en remissiecijfers waren ook hoger met duloxetine dan met placebo. Duloxetine gaf vergelijkbare resultaten als venlafaxine wat de verbetering van de HAM-A-totaalscore betreft.

In een onderzoek naar terugvalpreventie werden patiënten die reageerden op 6 maanden acute behandeling met open-label duloxetine, gerandomiseerd naar ofwel duloxetine ofwel placebo gedurende nog eens 6 maanden. Duloxetine 60 tot 120 mg eenmaal daags vertoonde een statistisch significante superioriteit in vergelijking met placebo ($p < 0,001$) wat betreft de terugvalpreventie, gemeten als de tijdsduur tot terugval. De incidentie van terugval tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde follow-upfase was 14% voor duloxetine en 42% voor placebo.

De werkzaamheid van duloxetine 30-120 mg (flexibele dosering) eenmaal daags bij ouderen (> 65 jaar) met een gegeneraliseerde angststoornis werd geëvalueerd in een studie die een statistisch significante verbetering liet zien in de HAM-A-totaalscore voor met duloxetine behandelde patiënten ten opzichte van met placebo behandelde patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van duloxetine 30-120 mg eenmaal daags bij ouderen met een gegeneraliseerde angststoornis waren gelijk aan die waargenomen in studies bij jongere volwassen patiënten. De gegevens over oudere patiënten die blootgesteld zijn aan de maximale dosering (120 mg per dag) zijn echter beperkt en derhalve is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van deze dosis bij ouderen.

Diabetische perifere neuropathische pijn: De werkzaamheid van duloxetine als een behandeling voor diabetische perifere neuropathische pijn is vastgesteld in twee gerandomiseerde, 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met vaste dosis bij volwassenen (22 tot 88 jaar) met diabetische neuropathische pijn gedurende ten minste 6 maanden. Patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor majeure depressieve stoornis, mochten niet deelnemen aan de hiervoor genoemde studies. De primaire uitkomstmaat was het wekelijks gemiddelde van de gemiddelde pijn gedurende 24 uur. De pijn werd door de patiënt opgetekend in een dagboek via een 11-punts Likertschaal.

In beide studies werd voor duloxetine 60 mg eenmaal daags en 60 mg tweemaal daags een significante

pijnreductie waargenomen ten opzichte van placebo. Dit effect was bij sommige patiënten al aanwezig in de eerste week van behandeling. Het verschil in gemiddelde verbetering tussen de twee actieve behandelarmen was niet significant. Pijnreductie van minstens 30% werd gerapporteerd bij ongeveer 65% van de met duloxetine behandelde patiënten en bij 40% van de patiënten in de placeboarm. De corresponderende getallen voor minstens 50% pijnreductie zijn respectievelijk 50% en 26%. De klinische respons (50% of meer verbetering in pijn) werd geanalyseerd overeenkomstig of slaperigheid wel of niet optrad bij de patiënt gedurende de behandeling. Bij patiënten bij wie geen slaperigheid optrad, werd een klinische respons waargenomen bij 47% van de met duloxetine behandelde patiënten en bij 27% van de met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten bij wie slaperigheid optrad, werd een klinische respons waargenomen bij 60% van de met duloxetine behandelde patiënten en bij 30% van de met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten bij wie binnen 60 dagen behandeling geen pijnreductie van 30% werd waargenomen, was het onwaarschijnlijk dat deze pijnreductie gedurende verdere behandeling werd bereikt.

In een open-label, ongecontroleerde langetermijnstudie bleef de pijnreductie bij patiënten die reageerden op 8 weken acute behandeling met duloxetine 60 mg eenmaal daags, nog 6 maanden gehandhaafd, zoals gemeten aan de hand van de verandering op de Brief Pain Inventory (BPI) 24-uurs gemiddelde pijn item.

Pediatrische patiënten

Duloxetine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 7 jaar.

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle klinische studies uitgevoerd met 800 pediatrische patiënten van 7 tot 17 jaar met een majeure depressieve stoornis (zie rubriek 4.2). Deze twee studies omvatten een 10 weken durende acute fase met placebo- en actieve (fluoxetine) controle, gevolgd door een periode van 6 maanden van actieve gecontroleerde voortgezette behandeling. Noch duloxetine (30-120 mg) noch de actieve controlearm (fluoxetine 20-40 mg) verschilde statistisch van placebo wat betreft verandering tussen de uitgangswaarde en het eindpunt in de totaalscore op de Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). Het stoppen vanwege bijwerkingen kwam vaker voor bij patiënten die duloxetine namen dan bij patiënten die met fluoxetine behandeld werden, meestal vanwege misselijkheid. Gedurende de 10 weken durende, acute behandelingsperiode werd suïcidaal gedrag gemeld (duloxetine 0/333 [0%], fluoxetine 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Tijdens de volledige duur van de 36 weken durende studie vertoonden 6 van de 333 patiënten die in het begin gerandomiseerd waren naar duloxetine en 3 van de 225 patiënten die in het begin gerandomiseerd waren naar fluoxetine, suïcidaal gedrag (voor blootstelling gecorrigeerde incidentie van 0,039 gebeurtenissen per patiëntjaar voor duloxetine en 0,026 gebeurtenissen per patiëntjaar voor fluoxetine). Daarnaast vertoonde 1 patiënt die overgezet was van placebo naar duloxetine, suïcidaal gedrag tijdens het innemen van duloxetine.

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 272 patiënten van 7-17 jaar met een gegeneraliseerde angststoornis. De studie omvatte een 10 weken durende, placebogecontroleerde, acute fase, gevolgd door een 18 weken durende periode van voortgezette behandeling. In deze studie werd een regime met flexibele doses gehanteerd, wat een langzame dosisverhoging van 30 mg eenmaal per dag tot een hogere dosis (maximaal 120 mg eenmaal per dag) mogelijk maakte. Behandeling met duloxetine liet na 10 weken behandeling een statistisch significant grotere verbetering van de symptomen van gegeneraliseerde angststoornis (GAS) zien, gemeten met de PARS-score voor de ernst van GAS (een gemiddeld verschil tussen duloxetine en placebo van 2,7 punten [95% BI 1,3-4,0]). De handhaving van het effect is niet geëvalueerd. Er was tussen de duloxetine- en de placebogroep gedurende de 10 weken durende, acute behandelingsfase geen statistisch significant verschil in stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen. Twee patiënten die na de acute fase werden overgezet van placebo naar duloxetine, vertoonden suïcidaal gedrag tijdens het innemen van duloxetine in de vervolgfase. Er werd geen conclusie getrokken betreffende de globale baten/risicoverhouding in deze leeftijdsgroep (zie ook rubrieken 4.2 en 4.8).

Er is een onderzoek uitgevoerd bij pediatrische patiënten met het juveniele primaire fibromyalgiesyndroom (JFPS) waarbij de duloxetinegroep zich betreffende de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid niet onderscheidde van de placebogroep. Derhalve is er geen bewijs van werkzaamheid in deze pediatrische populatie. Dit gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerd parallelonderzoek met duloxetine werd uitgevoerd bij 184 adolescenten in de leeftijd van 13 tot 18 jaar

(gemiddelde leeftijd 15,53 jaar) met JFPS. In het onderzoek was een dubbelblinde periode van 13 weken waarin patiënten werden gerandomiseerd naar dagelijks duloxetine 30 mg/60 mg of placebo. Duloxetine liet geen werkzaamheid in pijnreductie zien, gemeten naar de primaire uitkomstmaat van het Brief Pain Inventory (BPI) gemiddelde pijnscore eindpunt: op 13 weken was de least squares (LS) gemiddelde verandering vanaf de baseline in gemiddelde BPI pijnscore -0,97 in de placebogroep vergeleken met -1,62 in de duloxetine 30/60mg-groep ($p = 0,052$). De veiligheids-resultaten uit deze studie waren consistent met het veiligheidsprofiel van duloxetine zoals bekend.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat duloxetine bevat in alle subgroepen van pediatrie patiënten met een majeure depressieve stoornis, diabetische neuropathische pijn of een gegeneraliseerde angststoornis. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Duloxetine wordt als een enkele enantiomeer toegediend. Duloxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatieve enzymen (CYP1A2 en het polymorfe CYP2D6), gevolgd door conjugatie. De farmacokinetiek van duloxetine varieert sterk van persoon tot persoon (over het algemeen 50 tot 60%), gedeeltelijk vanwege geslacht, leeftijd, wel of niet roken en de status van metabolisatie door CYP2D6.

Absorptie:

Duloxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en de C_{max} wordt 6 uur na toediening bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van duloxetine varieerde van 32% tot 80% (gemiddeld 50%). Voedsel vertraagt de tijd die nodig is om de piekconcentratie te bereiken van 6 tot 10 uur en zorgt voor een marginale afname van de mate van absorptie (circa 11%). Deze veranderingen hebben geen klinische betekenis.

Distributie:

Duloxetine wordt voor circa 96% aan menselijke plasma-eiwitten gebonden. Duloxetine bindt zowel aan albumine als aan alfa-1-zuur-glycoproteïne. De eiwitbinding wordt niet beïnvloed door nier- of leverfunctiestoornissen.

Biotransformatie:

Duloxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en de metabolieten worden voornamelijk in urine uitgescheiden. Zowel cytochroom P450-2D6 als 1A2 katalyseren de vorming van de twee belangrijkste metabolieten glucuronideconjugaat van 4-hydroxyduloxetine en sulfaatconjugaat van 5-hydroxy,6-methoxyduloxetine. Op basis van *in vitro*-onderzoeken worden de circulerende metabolieten van duloxetine als farmacologisch inactief beschouwd. De farmacokinetiek van duloxetine bij patiënten die langzame omzetters zijn met betrekking tot CYP2D6, is niet specifiek onderzocht. Beperkte gegevens suggereren dat de plasmaspiegels van duloxetine bij deze patiënten hoger zijn.

Eliminatie:

De eliminatiehalfwaardetijd van duloxetine varieert van 8 tot 17 uur (gemiddeld 12 uur). Na een intraveneuze dosis varieert de plasmaklaring van duloxetine van 22 l/uur tot 46 l/uur (gemiddeld 36 l/uur). Na een orale dosis varieert de schijnbare plasmaklaring van duloxetine van 33 l/uur tot 261 l/uur (gemiddeld 101 l/uur).

Speciale patiëntengroepen

Geslacht: Farmacokinetische verschillen zijn geïdentificeerd tussen mannen en vrouwen (de schijnbare plasmaklaring is bij vrouwen ongeveer 50% lager). Op basis van de overlap in de klaringsspreiding vormen farmacokinetische verschillen op grond van geslacht geen rechtvaardiging voor de aanbeveling om een lagere dosis voor vrouwelijke patiënten te gebruiken.

Leeftijd: Hoewel er farmacokinetische verschillen zijn vastgesteld tussen jongere en oudere vrouwen (≥ 65 jaar) (AUC neemt toe met ongeveer 25% en de halfwaardetijd is ongeveer 25% langer bij ouderen), zijn deze verschillen niet groot genoeg om aanpassingen van de dosis te rechtvaardigen. Als

algemene aanbeveling, dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer ouderen worden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornis: Patiënten met nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergingen, hadden 2 keer zo hoge C_{max} - en AUC-waarden voor duloxetine als gezonde proefpersonen. Farmacokinetische gegevens over duloxetine zijn beperkt bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis: Matige leverziekte (Child-Pugh klasse B) beïnvloedde de farmacokinetiek van duloxetine. Vergeleken met gezonde proefpersonen was de schijnbare plasmaklaring van duloxetine 79% lager, de schijnbare terminale halfwaardetijd 2,3 keer langer en de AUC 3,7 keer hoger bij patiënten met matige leverziekte. De farmacokinetiek van duloxetine en zijn metabolieten is niet bestudeerd bij patiënten met een lichte of ernstige leverfunctiestoornis.

Moeders die borstvoeding geven: De eigenschappen van duloxetine zijn bestudeerd bij 6 moeders die borstvoeding gaven 12 weken postpartum. Duloxetine werd gedetecteerd in de moedermelk, en steady-state concentraties in moedermelk zijn ongeveer een vierde van die in plasma. De hoeveelheid duloxetine in moedermelk is ongeveer 7 microgram/dag bij een dosering van 40 mg tweemaal daags. Het geven van borstvoeding had geen invloed op de farmacokinetiek van duloxetine.

Pediatrische patiënten: De farmacokinetiek van duloxetine bij pediatrische patiënten van 7 tot 17 jaar met een majeure depressieve stoornis na orale toediening van 20 tot 120 mg duloxetine eenmaal daags werd gekarakteriseerd met behulp van populatiemodellenanalyses gebaseerd op gegevens van 3 studies. De door het model voorspelde steady-state plasmaconcentraties van duloxetine bij pediatrische patiënten lagen meestal binnen het concentratiebereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Duloxetine was in een standaardserie testen niet genotoxisch en was niet carcinogeen bij ratten. In de carcinogeniteitsstudie bij ratten werden meerkernige cellen in de lever gezien in afwezigheid van andere histopathologische veranderingen. Het onderliggende mechanisme en de klinische relevantie zijn onbekend. Vrouwtjesmuizen die gedurende 2 jaar duloxetine kregen toegediend, hadden alleen bij de hoge dosis (144 mg/kg/dag) een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen, maar aangenomen werd dat deze het gevolg waren van inductie van microsomale leverenzymen. In hoeverre deze gegevens bij de muis relevant zijn voor de mens is onbekend. Bij vrouwtjesratten die duloxetine (45 mg/kg/dag) toegediend kregen vóór en tijdens het paren en de vroege zwangerschap, nam de voedselconsumptie en het lichaamsgewicht van het moederdier af, werd de oestrus verstoord, nam het aantal levendgeboren en overlevende jongen af en was sprake van een vertraagde groei van de jongen, bij systemische blootstellingsniveaus waarvan geschat wordt dat die ten hoogste overeenkwamen met de maximale klinische blootstelling (AUC). In een embryotoxiciteitsstudie bij konijnen werd een hogere incidentie van cardiovasculaire malformaties en skeletmalformaties waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC). Er werden geen malformaties waargenomen in een andere studie waarin een hogere dosis van een ander zout van duloxetine werd getest. In pre-/postnatale toxiciteitsstudies bij ratten leidde duloxetine tot afwijkende gedragseffecten bij de nakomelingen bij blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC).

Studies bij jonge ratten lieten voorbijgaande effecten op neurogedrag zien, alsook significant verlaagd lichaamsgewicht en voedselinname, leverenzyminductie en hepatocellulaire vorming van vacuolen bij 45 mg/kg/dag. Het algemene toxiciteitsprofiel van duloxetine bij jonge ratten was gelijk aan dat bij volwassen ratten. Het niveau zonder bijwerkingen werd bepaald op 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Hypromellose

Hypromelloseacetaatsuccinaat
Sucrose
Suikerbolletjes (sucrose, maïszetmeel)
Talk
Titaandioxide (E171)
Hydroxypropylcellulose

Capsuleomhulsel:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Indigotine (E132)
Geel ijzeroxide (E172) (enkel de 60mg-capsules)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/PVC//Al blisterverpakkingen.

30 mg: Verpakkingen met 7, 10, 14, 28, 30, 50 (geperforeerde unit dose blisterverpakkingen), 56, 60, 84, 90, 98, 112 of 140 capsules.

60 mg: Verpakkingen met 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 of 140 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Duloxetine Eurogenerics 30 mg harde maagsapresistente capsules: BE477315

Duloxetine Eurogenerics 60 mg harde maagsapresistente capsules: BE477324

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/09/2015

Datum van laatste verlenging: 10/01/2020

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2024

Datum van herziening van de tekst: 08/2024