

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Krka 30 mg harde maagsapresistente capsules
Duloxetine Krka 60 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstoffen met bekend effect: sucrose.

Elke 30 mg harde maagsapresistente capsule bevat tot 34 mg sucrose.

Elke 60 mg harde maagsapresistente capsule bevat tot 68 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule

30 mg: Witte tot licht gekleurde pellets in een harde gelatine capsule, n°3 (lengte van de capsule: circa 16 mm) met witte romp en donkerblauw kapje, en zwarte opdruk '30' op de romp.

60 mg: Witte tot licht gekleurde pellets in een harde gelatine capsule, n°1 (lengte van de capsule: circa 19 mm) met geelgroene romp en donkerblauw kapje, en zwarte opdruk '60' op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van depressieve stoornis.

Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn.

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Duloxetine Krka is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Depressieve stoornis

De startdosis en 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 reageren op de aanbevolen startdosis, baat zouden kunnen hebben bij optitreren van de dosis.

Therapeutische respons wordt gewoonlijk na 2 - 4 weken behandeling waargenomen.

PI_Text106575_ 1	– Updated:	Page 2 of 22
---------------------	------------	--------------

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 depressie kan een verdere langetermijnbehandeling met een dosis van 60 tot 120 mg overwogen worden.

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen startdosis bij patiënten met 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 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 worden overwogen. Verhoging van de dosis dient op basis van klinische respons en verdraagzaamheid te geschieden.

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 aanbevolen onderhoudsdosis is dagelijks 60 mg 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 inter-individuele 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 (ten minste iedere drie maanden) opnieuw te worden beoordeeld (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten uitsluitend op basis van leeftijd. Echter, voorzichtigheid is geboden, net als met ieder geneesmiddel, bij het behandelen van ouderen, in het bijzonder bij 120 mg Duloxetine Krka per dag voor depressieve stoornis of gegeneraliseerde angststoornis, waarvoor beperkte gegevens zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Duloxetine dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar voor de behandeling van depressieve stoornis vanwege zorgen op gebied van veiligheid- en werkzaamheid (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij pediatrische patiënten van 7-17 jaar zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens zijn 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 behandeling

Plotseling stopzetten dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met Duloxetine Krka dient de dosering over een periode van tenminste 1 tot 2 weken geleidelijk te worden afgebouwd om de kans op onthoudingsverschijnselen zo klein mogelijk te houden (zie rubriek 4.4 en 4.8). Indien niet tolereerbare symptomen optreden na een afname van de dosering of na stopzetting van de behandeling, kan overwogen worden om de laatst voorgeschreven dosering te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met verlagen van de dosering, echter in een langzamere mate.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

Start van de behandeling met Duloxetine Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie; dit zou tot een verhoogd risico op hypertensieve crisis bij deze patiënten kunnen leiden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Manie en convulsies

Duloxetine Krka 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 Krka wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of aan degenen met een risico van 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 andere hartziekte wordt geëigende bewaking van de bloeddruk aanbevolen, vooral gedurende de eerste maand van de behandeling. Duloxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten bij wie de conditie gepaard kan gaan met een versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gebruikt gelijktijdig met geneesmiddelen die het metabolisme kunnen verstoren (zie rubriek 4.5). Voor patiënten die een blijvende toename van de bloeddruk ervaren tijdens gebruik van duloxetine dient ofwel dosisverlaging, dan wel geleidelijk staken 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 ernstige nierfunctiestoornis die hemodialyse ondergaan (creatinineklaring <30 ml/min). Voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, zie rubriek 4.3. Zie rubriek 4.2 voor informatie over patiënten met lichte of matige nierdisfunctie.

Serotoninesyndroom/Neuroleptisch maligne syndroom

Het serotoninesyndroom of neuroleptisch maligne syndroom (NMS), een mogelijk levensbedreigende aandoening, kan, zoals bij andere serotonerge middelen, bij behandeling met duloxetine voorkomen, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge middelen (waaronder SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva of triptanen), met middelen die het metabolisme van serotonine aantasten zoals MAO-remmers, met antipsychotica of andere dopamine-antagonisten of met buprenorfine die het serotonerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Als gelijktijdige behandeling met duloxetine en andere serotonerge/neuroleptische middelen die het serotonerge en/of dopaminerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden, klinisch gerechtvaardigd is, wordt zorgvuldige observatie van de patiënt geadviseerd, in het bijzonder gedurende het begin van de behandeling en bij verhogingen van de dosis.

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen veranderingen van de mentale status omvatten (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, geen coördinatie) en/of gastrointestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree). In de ernstigste vorm kan het serotoninesyndroom lijken op NMS, waarbij sprake is van hyperthermie, spierstijfheid, verhoogde serumcreatininekinasespiegels, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies en veranderingen in de mentale toestand.

Sint-janskruid

Bijwerkingen kunnen vaker optreden tijdens gelijktijdig gebruik van Duloxetine Krka en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Suïcide

Depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis: Depressie staat in verband met een verhoogd risico van suïcidale gedachten, het toebrengen van letsel aan zichzelf en suïcide (suïcidegerelateerde

voorvallen). Het risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Aangezien het kan zijn dat er geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken of langer van de behandeling, dient nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico van suïcide kan toenemen in de vroege stadia van herstel.

Andere psychiatrische stoornissen waarvoor Duloxetine Krka wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op suïcide gerelateerde voorvallen. Deze stoornissen kunnen bovendien samengaan met depressieve stoornissen. Dezelfde voorzorgen als bij de behandeling van patiënten met depressieve stoornissen, dienen dan ook te worden getroffen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Patiënten met een geschiedenis van suïciderelateerde voorvallen en diegenen die een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen voorafgaand aan de start van een behandeling, hebben een groter risico op suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en moeten gedurende de behandeling zorgvuldig gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een verhoogd risico zien met antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Gevalen van suïcidale gedachten en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens therapie met duloxetine of vlak na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Intensief toezicht op patiënten en vooral die met een verhoogd risico is noodzakelijk bij de medicamenteuze behandeling, vooral bij begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) dienen bewust te worden gemaakt van de noodzaak om toezicht te houden op het optreden van elke klinische verslechtering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongebruikelijke veranderingen in gedrag en om onmiddellijk medisch advies te zoeken indien deze symptomen zich voordoen.

Diabetische perifere neuropathische pijn: Evenals bij andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar farmacologisch werkingsmechanisme (antidepressiva), zijn op zichzelf staande gevallen van suïcidale gedachten en suïcidale gedragingen gemeld tijdens therapie met duloxetine of vlak na het staken van de behandeling. Betreffende de risicofactoren op suïcidaliteit bij depressies, zie hierboven. Artsen dienen patiënten te stimuleren om verontrustende gedachten of gevoelens altijd te melden.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Duloxetine Krka dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en jongeren tot 18 jaar. Aan suïcide gerelateerde gedragingen (suïcidepogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden in klinische studies vaker waargenomen bij kinderen en jongeren behandeld met antidepressiva vergeleken met diegenen behandeld met placebo. Indien toch, op basis van een klinische noodzaak, de beslissing wordt genomen om te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gevolgd voor het optreden van suïcidale symptomen (zie rubriek 5.1). Daarnaast ontbreken lange termijngegevens over de veiligheid bij kinderen en jongeren met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubriek 4.8).

Bloedingen

Bij selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonine/noradrenaline heropname remmers (SNRI's), waaronder duloxetine, is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals ecchymosen, purpura en gastrointestinale bloedingen. Duloxetine kan het risico op postpartumbloedingen 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 (bijvoorbeeld 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 worden veroorzaakt als gevolg van het syndroom van inadequate secretie van anti diuretisch hormoon (SIADH). De meerderheid van deze gevallen kwam voor bij oudere patiënten, in het bijzonder wanneer dit gepaard gaat 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.

Stopzetten van de behandeling

Onthoudingsverschijnselen bij stopzetting van de behandeling zijn gebruikelijk, vooral wanneer abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In een klinisch onderzoek werden bijwerkingen waargenomen na abrupt stopzetten van de behandeling in 45 % van de patiënten behandeld met duloxetine en in 23% van de patiënten behandeld met placebo.

De kans op onthoudingsverschijnselen bij behandeling met SSRI's en SNRI's kan afhankelijk zijn van verschillende factoren waaronder de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid van dosisreductie. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn de symptomen licht tot matig van aard, echter bij sommige patiënten kan de intensiteit ernstig zijn. Normaal gesproken treden deze op in de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, er zijn echter zeldzame meldingen van patiënten die per ongeluk een dosis vergeten waren. Over in het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige patiënten langer aanwezig kunnen zijn (2 – 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 depressieve stoornissen en gegeneraliseerde angststoornis. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het behandelen van ouderen met de maximum dosering (zie de rubrieken 4.2 en 5.2).

Acathisie / psychomotorische onrust

Het gebruik van duloxetine wordt geassocieerd met het ontwikkelen van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectieve onprettige, verontrustende rusteloosheid en de behoefte veel te bewegen gepaard gaand met het niet in staat zijn om stil te zitten of stil te staan. Dit gebeurt meestal binnen de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan verhogen van de dosering schadelijk zijn.

Geneesmiddelen die duloxetine bevatten

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

Hepatitis/verhoogde lever enzymen

Gezamenlijk 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 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.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)/serotonine norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waarbij de symptomen bleven bestaan ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

Sucrose

Duloxetine Krka harde maagsapresistente capsules bevatten sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers): Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient duloxetine niet te worden gebruikt in combinatie met niet-selectieve, irreversibele monoamineoxidaseremmers (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 Krka tenminste 5 dagen worden gewacht voordat met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.3).

Het gelijktijdig gebruik van Duloxetine Krka met selectieve, reversibele MAO-remmers, zoals moclobemide, wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Het antibioticum linozelide is een reversibele niet-selectieve MAO-remmer en dient niet aan patiënten gegeven te worden die met Duloxetine Krka 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 Krka 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 Krka wordt gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen of stoffen, waaronder alcohol en sedativa (bijvoorbeeld benzodiazepinen, morfinomimetica, antipsychotica, fenobarbital, sederende antihistaminica).

Serotonerge geneesmiddelen; In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het serotoninesyndroom bij patiënten die SSRI's (bijv. paroxetine, fluoxetine) gelijktijdig gebruiken met serotonerge geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden als Duloxetine Krka tegelijk wordt gebruikt met serotonerge antidepressiva zoals SSRI's, tricyclische antidepressiva zoals clomipramine of amitriptyline, Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*), venlafaxine of triptanen, buprenorfine, tramadol, pethidine en tryptofaan (zie rubriek 4.4).

Effect van duloxetine op andere geneesmiddelen

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

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2D6: Duloxetine is een matige remmer van CYP2D6. Wanneer duloxetine werd toegediend als 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 'steady state AUC' van tolterodine (2 mg tweemaal daags) met 71 %, maar heeft geen invloed op de farmacokinetiek van de actieve 5-hydroxymetaboliet hiervan en er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als Duloxetine Krka gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (risperidon, tricyclische antidepressiva [TCA's] zoals nortriptyline, amitriptyline en imipramine) met name als deze een smalle therapeutische breedte hebben (zoals flecainide, propafenon en metoprolol).

Orale anticonceptiva en andere steroïden: 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 antiplatelet middelen: Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gecombineerd met orale anticoagulantia of antiplatelet middelen door een potentieel verhoogd risico op bloedingen vanwege een farmacodynamische interactie. Verder zijn er toenames in INR waarden gerapporteerd wanneer duloxetine gelijktijdig werd toegediend aan met warfarine behandelde patiënten. Echter gelijktijdige toediening van duloxetine met warfarine onder steady state voorwaarden bij 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 duloxetine-absorptie na orale toediening van een dosis van 40 mg.

Middelen met CYP1A2-inducerende werking: Uit farmacokinetische populatieanalyses is gebleken dat rokers bijna 50 % lagere plasmaspiegels van duloxetine hebben dan niet-rokers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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.

Zwangerschap

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

Twee grote observationele onderzoeken wijzen niet op een algeheel verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen (één onderzoek in de Verenigde Staten met daarin 2.500 vrouwen blootgesteld aan duloxetine tijdens het eerste trimester en één onderzoek in de EU met daarin 1.500 vrouwen blootgesteld aan duloxetine tijdens het eerste trimester). De analyse op specifieke afwijkingen zoals cardiale afwijkingen laat geen eenduidige resultaten zien.

PI_Text106575_1	– Updated:	Page 9 of 22
-----------------	------------	--------------

In het onderzoek in de EU werd blootstelling van de moeder aan duloxetine laat in de zwangerschap (op enig moment vanaf 20 weken van de zwangerschapsduur tot aan de bevalling) in verband gebracht met een verhoogd risico op een vroeggeboorte (minder dan tweemaal verhoogd, overeenkomende met ongeveer 6 additionele vroeggeboortes per 100 vrouwen die laat in de zwangerschap met duloxetine werden behandeld). De meerderheid van de vroeggeboortes trad op tussen 35 en 36 weken van de zwangerschap. Dit verband werd niet waargenomen in de studie in de Verenigde Staten.

De observationele gegevens in de Verenigde Staten hebben een (minder dan tweemaal) verhoogd risico aangetoond op post-partumbloedingen na blootstelling aan duloxetine binnen een maand voor de geboorte.

Epidemiologische gegevens hebben er op gewezen dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap, de kans op blijvende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen.

Hoewel er geen studies gedaan zijn die de relatie tussen PPHN en behandeling met SNRI hebben onderzocht, kan dit mogelijke risico, het betrokken werkingsmechanisme (remming van de serotonineheropname) in aanmerking genomen, bij duloxetine niet worden uitgesloten.

Net als bij andere serotonerge geneesmiddelen, kunnen onthoudingsverschijnselen voorkomen bij de pasgeborene na gebruik van duloxetine door de moeder vlak voor de bevalling.

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 tijdens de geboorte ofwel een paar dagen na de geboorte voorgedaan.

Duloxetine Krka dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de potentiële voordelen het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen. Vrouwen moet worden geadviseerd dat ze hun arts 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 onderzoek met 6 patiënten die melkafscheiding hadden en die 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 kinderen niet is vastgesteld, wordt het gebruik van Duloxetine Krka tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Duloxetine Krka kan geassocieerd worden met sedatie en duizeligheid. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden dat, indien zij sedatie of duizeligheid ervaren, mogelijk gevaarlijke taken dienen te vermijden zoals rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met duloxetine waren misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, slaperigheid, en duizeligheid. De meerderheid van de vaak voorkomende bijwerkingen waren echter licht tot matig, traden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en verdwenen meestal, ook al werd de behandeling voortgezet.

b. Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

PI_Text106575_ 1	– Updated:	Page 10 of 22
---------------------	------------	---------------

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen gezien uit spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische studies.

Tabel 1: Bijwerkingen

Geschatte frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van 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>					
			Hypothyroïdisme		
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					
	Verminderde eetlust	Hyperglykemie (vnl. gerapporteerd bij diabetische patiënten)	Dehydratatie Hyponatriëmie SIADH ⁶		
<i>Psychische stoornissen</i>					
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angstgevoelens Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Suïcidale gedachten ^{5,7} Slaapstoornissen Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie	Suïcidaal gedrag ^{5,7} Manie Hallucinaties Agressie en boosheid ⁴		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>					
Hoofdpijn Slaperigheid	Duizeligheid Lethargie Tremor Paresthesie	Myoclonus Acathisie ⁷ Nervositeit Stoornis in oplettendheid Verminderde smaak Dyskinesie Restless legs syndroom Slechte kwaliteit van	Serotonine syndroom ⁶ Convulsie ¹ Psychomotorische onrust ⁶ Extrapiramidale symptomen ⁶		

		slaap			
<i>Oogaandoeningen</i>					
	Wazig zien	Mydriasis Visuele stoornissen	Glaucoom		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>					
	Tinnitus ¹	Duizeling Oorpijn			
<i>Hartaandoeningen</i>					
	Palpataties	Tachycardie Supraventric ulaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrille ren			Stresscardiomyopathi e (Takotsubo- cardiomyopathie)
<i>Bloedvataandoeningen</i>					
	Bloeddrukver- hoging ³ Blozen	Flauwvallen ² Hypertensie ^{3,7} Orthostatisch e hypotensie ² Perifere kou	Hypertensieve crisis ^{3,6}		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen</i>					
	Geeuwen	Strak gevoel bij de keel Neusbloedin g	Interstitiële longziekte ¹⁰ Eosinofiele pneumonie ⁶		
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>					
Misselijk heid Droge mond	Obstipatie Diarree Buikpijn Overgeven Dyspepsie Flatulentie	Maagdarm- bloedingen ⁷ Gastro- enteritis Oprisping Gastritis Dysfagie	Stomatitis Bloed in ontlasting Ademgeur Microscopische colitis ⁹		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					
		Hepatitis ³ Verhoogde leverenzyme n (ALT, AST, alkaline fosfatase) Acute leverbeschadi ging	Leverfalen ⁶ Geelzucht ⁶		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					
	Overmatig zweeten Huiduitslag	Nachtelijk zweeten Urticaria Contactderm	Stevens-Johnson Syndroom ⁶ Angioneurotisch oedeem ⁶	Cutan e vascul itis	

		atitis Koud zweet Fotosensitiviteitreacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken			
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>					
	Skeletspierpijn Spierspasmen	Spiertijfheid Spiertrekking en	Trismus		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>					
	Dysurie Pollakisurie	Urine retentie Aarzeling om te plassen Nachtelijk plassen Polyurie Verminderde urinestroom	Abnormale urinegeur		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>					
	Erectiele disfunctie Ejaculatiestoornis Vertraagde ejaculatie	Gynaecologische bloedingen Menstruatiestoornis Seksuele Disfunctie Pijn aan de testikels	Menopausale symptomen Galactorroe Hyperprolactinemie Postpartumbloedingen ⁶		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>					
	Vallen ⁸ Vermoeidheid	Pijn op de borst ⁷ Abnormaal gevoel Koud aanvoelen Dorst Rillingen Malaise Warm aanvoelen Verstoring van het lopen			
<i>Onderzoeken</i>					
	Gewichtsafname	Gewichtstoename Verhoogd creatine fosfokinase	Bloedcholesterol verhoogd		

		in het bloed Verhoogd kaliumgehalt e in het bloed			
--	--	--	--	--	--

¹ Gevallen van convulsies en gevallen van tinnitus zijn ook gemeld na stopzetten van de behandeling.

² Gevallen van orthostatische hypotensie en flauwvallen zijn met name gemeld aan het begin van de behandeling.

³ Zie rubriek 4.4.

⁴ Gevallen van agressie en boosheid zijn voornamelijk gemeld in het begin van de behandeling of na het stopzetten van de behandeling.

⁵ Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met duloxetine en net na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).

⁶ Geschatte frequentie van bijwerkingen, gerapporteerd na het op de markt komen, niet waargenomen in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

⁷ Niet statistisch significant verschillend van placebo.

⁸ Vallen kwam vaker voor bij ouderen (≥ 65 jaar).

⁹ Geschatte frequentie op basis van alle klinische proefgegevens.

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 (inbegrepen paresthesie of elektrischeschokachtige sensaties, in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (inbegrepen slapeloosheid en diepe dromen), vermoeidheid, slaperigheid, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor, hoofdpijn, myalgie, overgevoeligheid, diarree, abnormale zweetafscheiding en duizeligheid 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 langdurig zijn. Daarom wordt geadviseerd om, wanneer duloxetine behandeling niet langer nodig is, geleidelijk aan te stoppen door de dosering langzaam af te bouwen (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

In de 12 weken 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 patiënten behandeld met duloxetine. HbA_{1c} was stabiel bij zowel de duloxetine behandelde als de placebo behandelde patiënten. In de verlengde fase, welke tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA_{1c} in zowel de duloxetine als de routine groep, maar de gemiddelde toename was 0,3% groter in de duloxetine behandelde groep. Er was ook een kleine toename van de nuchtere bloedglucose waarde en het totale cholesterol in de duloxetine behandelde groep terwijl deze labwaarden een kleine daling lieten zien in de routine groep.

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

d. Pediatriche patiënten

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

In totaal 467 pediatrische patiënten, in klinische onderzoeken in het begin gerandomiseerd op duloxetine, namen gemiddeld 0,1 kg in gewicht af in 10 weken, vergeleken met een gemiddelde toename van 0,9 kg bij 353 placebo-behandelde patiënten. Vervolgens neigden de patiënten over de vervolgperiode van 4 tot 6 maanden gemiddeld naar herstel naar hun te verwachten uitgangsgewichtspercentiel; dit percentiel is gebaseerd op bevolkingsgegevens van kinderen en jongeren met overeenkomende leeftijd en geslacht.

Bij met duloxetine behandelde pediatrische patiënten werd in onderzoeken tot 9 maanden een overall gemiddelde afname van 1% in lengtepercentiel waargenomen (een afname van 2% bij kinderen van 7 - 11 jaar en een toename van 0,3% bij jongeren van 12 - 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn gemeld bij duloxetine doseringen van bijna 5400 mg. Enkele fatale gevolgen zijn opgetreden, vooral bij gecombineerde overdoseringen maar ook met enkel duloxetine bij een dosis van ongeveer 1000 mg. Tekenen en symptomen van overdosering (bij alleen duloxetine of in combinatie met andere geneesmiddelen) zijn slaperigheid, coma, serotonine syndroom, toevallen, overgeven en tachycardie.

Er is geen specifiek antidotum tegen duloxetine bekend, maar indien het serotonine syndroom optreedt, kan specifieke behandeling overwogen worden (zoals met cyproheptadine en/of temperatuur controle). De luchtwegen dienen te worden vrijgemaakt. Aangeraden wordt de hartfuncties en de vitale functies nauwlettend te controleren en tevens adequate symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen. Indien dit spoedig na inslikken wordt uitgevoerd of bij symptomatische patiënten kan maagspoeling zijn aangewezen. Om de absorptie te beperken kan geactiveerde kool worden gebruikt. Duloxetine heeft een groot verdelingsvolume 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.

PI_Text106575_ 1	– Updated:	Page 15 of 22
---------------------	------------	---------------

Farmacodynamische effecten

Duloxetine normaliseert de pijndrempels in verscheidende preklinische neuropathische- en ontstekingspijn modellen en het verfijnd pijngedrag in een persistent pijn model. Het pijnremmend vermogen van duloxetine wordt verondersteld een resultaat te zijn van versterking van de afdalende remmende pijnbanen in het centraal zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Duloxetine vertoonde een statistische superioriteit ten opzichte van placebo zoals gemeten door 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). 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 (baseline HAM-D>25).

In een onderzoek naar terugvalpreventie werden patiënten die reageerden op 12 weken van acute behandeling met open label 60 mg eenmaal daags duloxetine gerandomiseerd ingedeeld bij ofwel 60 mg eenmaal daags duloxetine 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, zoals gemeten aan de hand van de tijdsduur tot terugval. De incidentie van terugval tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde follow-up fase was 17 % en 29 % voor respectievelijk duloxetine en placebo.

Gedurende 52 weken placebogecontroleerde dubbelblinde behandeling hadden met duloxetine behandelde patiënten met terugkerende depressieve stoornis een langere symptoomvrije periode ($p < 0,001$) vergeleken met patiënten, gerandomiseerd op placebo. Alle patiënten hadden eerder tijdens openlabel duloxetine behandeling (28 tot 34 weken) gerespondeerd op duloxetine bij een dosis van 60 tot 120 mg/dag. Gedurende de 52 weken placebogecontroleerde dubbelblinde behandelingsfase ervaarden 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 in oudere depressieve patiënten (≥ 65 jaar) was speciaal onderzocht in een studie die een statistisch significant verschil in reductie van de HAMD17 score liet zien voor duloxetine behandelde patiënten in vergelijking met placebo. Verdraagzaamheid van duloxetine 60 mg eenmaal daags in oudere patiënten was vergelijkbaar met, zoals waargenomen bij, jonge volwassenen. Echter, gegevens van oudere patiënten die blootgesteld zijn aan de maximale dosering (120 mg per dag) zijn beperkt, waardoor voorzichtigheid is geboden bij 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 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). Respons en remissiecijfers waren ook hoger met duloxetine vergeleken met placebo. Duloxetine gaf vergelijkbare resultaten als venlafaxine in de verbetering op de HAM-A totaal score.

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

De werkzaamheid van duloxetine 30 - 120 mg (flexibele dosering) eenmaal per dag bij ouderen (>65 jaar) met gegeneraliseerde angststoornis werd geëvalueerd in een studie die een statistisch significante verbetering aantoonde in de HAM-A totaalscore voor patiënten behandeld met duloxetine vergeleken met patiënten behandeld met placebo. De werkzaamheid en veiligheid van duloxetine 30 - 120 mg eenmaal per dag bij ouderen met gegeneraliseerde angststoornis waren gelijk aan die, waargenomen in studies bij jongere volwassen patiënten. Data van oudere patiënten, blootgesteld aan de maximale dosis (120 mg) zijn echter beperkt en derhalve wordt aanbevolen voorzichtig te zijn met het gebruik van deze dosis bij ouderen.

Diabetische perifere neuropathische pijn: De werkzaamheid van duloxetine bij de behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn is vastgesteld in twee gerandomiseerde, 12 weken durende dubbelblinde, placebo vaste dosering gecontroleerde studies bij volwassenen (22 tot 88 jaar) met diabetische neuropathische pijn voor de duur van tenminste 6 maanden. Patiënten gediagnosticeerd met criteria voor depressieve episoden 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 verzameld door de patiënt in een dagboekje via een 11-punts Likert schaal.

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 tenminste 30 % werd gerapporteerd bij ongeveer 65 % van de duloxetine behandelde patiënten, en bij 40 % in de placebo arm. Corresponderende getallen voor tenminste 50 % pijnreductie zijn respectievelijk 50 % en 26 %. Klinisch respons (50% of meer verbetering in pijn) werd geanalyseerd overeenkomstig of slaperigheid wel of niet optrad bij de patiënt gedurende de behandeling. Bij patiënten waarbij geen slaperigheid optrad was de klinische respons 47% bij de met duloxetine behandelde patiënten en 27% bij patiënten met placebobehandeling. Klinisch respons bij patiënten waarbij slaperigheid optrad werd waargenomen bij 60 % in duloxetine behandelde patiënten en bij 30 % in de placebo behandelde patiënten. Bij patiënten bij wie binnen 60 dagen behandeling geen pijnreductie van 30 % werd waargenomen was het onwaarschijnlijk deze pijngrensreductie te bereiken gedurende vervolgbehandeling.

In een lange termijn ongecontroleerde open label studie bleef bij patiënten die responderden op 8 weken acute behandeling met eenmaal daags duloxetine 60 mg de pijnreductie nog 6 maanden gehandhaafd, zoals gemeten op basis 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, parallele klinische studies uitgevoerd met 800 pediatrische patiënten van 7 – 17 jaar

met een 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 controle-arm (fluoxetine 20-40 mg) verschilde statistisch van placebo wat betreft verandering tussen de uitgangswaarde en het eindpunt in totaalscore op de Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). Het stoppen vanwege bijwerkingen kwam vaker voor bij patiënten die duloxetine namen in vergelijking met hen, die met fluoxetine behandeld werden, meestal vanwege misselijkheid. Gedurende de acute behandelingsperiode van 10 weken werden er suïcidale gedragingen gerapporteerd (duloxetine 0/333 [0%], fluoxetine 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Over de hele duur van de studie van 36 weken ervoeren 6 van de 333 patiënten die in het begin gerandomiseerd waren op duloxetine en 3 van de 225 patiënten die in het begin gerandomiseerd waren op fluoxetine suïcidale gedragingen (voor blootstelling gecorrigeerde incidentie van 0,039 gebeurtenissen per patiëntjaar voor duloxetine en 0,026 gebeurtenissen per patiëntjaar voor fluoxetine). Daarnaast ervoer 1 patiënt die overgezet was van placebo naar duloxetine suïcidaal gedrag bij het nemen van duloxetine.

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 272 patiënten van 7 – 17 jaar met gegeneraliseerde angststoornis. De studie bevatte een 10 weken durende placebogecontroleerde acute fase, gevolgd door een 18 weken durende vervolgebbehandelingsperiode. 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 een statistisch significant grotere verbetering van GAS-symptomen 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 placebogroepen 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, ervoeren suïcidaal gedrag bij het innemen van duloxetine tijdens de vervolgfase. Een conclusie ten aanzien van de overall voordeel/risico-ratio in deze leeftijdsgroep is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.2 en 4.8).

Er is een onderzoek uitgevoerd bij pediatrie patiënten met het juveniele primaire fibromyalgiesyndroom (JFPS) waarbij de duloxetinesgroep zich betreffende de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid niet onderscheidde van de placebogroep. Derhalve is er geen bewijs van werkzaamheid in deze pediatrie populatie. Dit gerandomiseerde, dubbelblind, placebogecontroleerd 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 veiligheidsresultaten 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 duloxetine in alle subgroepen van pediatrie patiënten met depressieve stoornis, diabetische neuropathische pijn en gegeneraliseerde angststoornis. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

PI_Text106575_1	– Updated:	Page 18 of 22
-----------------	------------	---------------

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 tussen proefpersonen (over het algemeen 50 - 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 dosering bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van duloxetine varieerde van 32% tot 80 % (gemiddeld 50 %). Voedsel vertraagt de benodigde tijd 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 data suggereren dat de plasmaspiegels van duloxetine bij deze patiënten hoger zijn.

Eliminatie: De eliminatie-halfwaardetijd 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 tot 261 l/uur (gemiddeld 101 l/uur).

Speciale groepen patiënten

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 de rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornissen: 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 lichte of matige nierfunctiestoornissen.

Leverinsufficiëntie: 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 was 2,3 keer langer en de AUC was 3,7 keer hoger bij patiënten met matige leverziekte. De farmacokinetiek van duloxetine en zijn metabolieten is niet bestudeerd bij patiënten met lichte of ernstige leverinsufficiëntie.

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 één 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 depressieve stoornis na orale toediening van 20 tot 120 mg duloxetine eenmaal daags werd gekarakteriseerd door gebruik van populatiemodellenanalyses gebaseerd op gegevens van 3 studies. De door het model voorspelde steady-stateplasmaconcentraties van duloxetine bij pediatrische patiënten lagen meestal binnen het concentratiebereik, zoals waargenomen bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Duloxetine was in een standaard serie testen niet genotoxisch en was niet carcinogeen bij ratten. In de carcinogeniteitsstudie bij ratten werden meerkernige cellen gezien in de lever 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 bij een andere studie, waarbij een hogere dosis van een verschillend zout van duloxetine werd getest. In pre-/postnatale toxiciteitsstudies bij de rat leidde duloxetine tot afwijkende gedragseffecten bij de nakomelingen bij blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC).

Studies bij jonge ratten vertoonden voorbijgaande effecten op neurogedrag, evenals 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

Capsule inhoud

Suikerbolletjes (sucrose, maïszetmeel)

Hypromellose 6 cP

Sucrose

Ascorbinezuur

Hypromelloseacetaatsuccinaat

Talk

Triethylcitraat

Titaandioxide (E171)

PI_Text106575_1	– Updated:	Page 20 of 22
-----------------	------------	---------------

Capsule wand

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Indigotine (E132)

Geel ijzeroxide (E172) – *enkel in 60 mg capsules*

Inkt (schellak, propyleenglycol (E1520), zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide (E525))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PE + DES folie – Al/PE folie): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 100 harde maagsapresistente capsules, in een doosje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

30 mg: BE471635

60 mg: BE471644

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 17/2/2015

Datum van laatste verlenging: 20/01/2020

PI_Text106575_ 1	– Updated:	Page 21 of 22
---------------------	------------	---------------

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2026