

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Sandoz 30 mg harde maagsapresistente capsules

Duloxetine Sandoz 60 mg harde maagsapresistente capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 1,85 mg lactose (als monohydraat) en 0,167 mg allurarood AC (E 129).

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 0,152 mg zonnegeel FCF (E 110), 3,7 mg lactose (als monohydraat) en 0,390 mg allurarood AC (E 129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

#### *30 mg harde maagsapresistente capsule*

Capsule met ondoorzichtige witte romp en '30' erop gedrukt, en een ondoorzichtige blauwe kap, met 4 witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten.

Afmeting van de capsule: ongeveer 18 mm.

#### *60 mg harde maagsapresistente capsule*

Capsule met ondoorzichtige geelgroene romp en '60' erop gedrukt, en een ondoorzichtige blauwe kap, met 8 witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten.

Afmeting van de capsule: ongeveer 24 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van depressieve stoornis.

Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn.

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Duloxetine Sandoz is geïndiceerd voor volwassenen.

Voor bijkomende 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. Doses 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 initiële aanbevolen dosis, baat zouden kunnen hebben bij optitreren van de dosis.

Therapeutische respons wordt gewoonlijk na 2-4 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 depressie kan een verdere langetermijnbehandeling met een dosis van 60 tot 120 mg/dag 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 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 aanbevolen onderhoudsdosis is dagelijks 60 mg met of zonder voedsel. Doses 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 populaties*

##### *Ouderen*

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

### *Leverinsufficiëntie*

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

### *Nierinsufficiëntie*

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

### *Pediatische patiënten*

Duloxetine mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de behandeling van depressieve stoornis wegens veiligheids- en werkzaamheidsbezwaren (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij pediatische patiënten van 7 - 17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel 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*

Plotseling stopzetten dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met duloxetine dient de dosering over een periode van tenminste 1 tot 2 weken geleidelijk te worden afgebouwd om de kans op ontwenningssverschijnselen te verkleinen (zie rubrieken 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 het verlagen van de dosering, echter in een meer geleidelijke mate.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 leidt tot verhoogde plasmaconcentratie van duloxetine (zie rubriek 4.5).

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

Het starten van de 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 intra-oculaire 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 monitoring van de bloeddruk aanbevolen, vooral tijdens de eerste maand van de behandeling. Duloxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten bij wie de conditie gepaard kan gaan met een versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine gelijktijdig wordt gebruikt 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 of het 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).

##### Nierinsufficiëntie

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

##### Serotoninesyndroom

Zoals bij andere serotonerge middelen kan het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, voorkomen bij behandeling met duloxetine, 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, of met antipsychotica of andere dopamine-antagonisten die het serotonerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden, of met buprenorfine (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen veranderingen van de mentale status omvatten (bv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bv. hyperreflexie, geen coördinatie) en/of gastro-intestinale symptomen (bv. misselijkheid, braken, diarree).

Als gelijktijdige behandeling met duloxetine en andere serotonerge 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.

##### Sint-janskruid

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

### Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

### Zelfmoord

*Depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis:* Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft aanwezig totdat significante remissie optreedt. Aangezien het kan zijn dat er in de eerste paar weken of langer van de behandeling geen verbetering optreedt, dient er nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Uit algemene klinische ervaring blijkt dat het risico op zelfmoord kan toenemen in de vroege stadia van het herstel.

Andere psychiatrische stoornissen waarvoor duloxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op aan zelfmoord 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.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van zelfmoordgedachten vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag, en deze patiënten dienen tijdens de behandeling zeer goed gevolgd te 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.

Er zijn gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag tijdens de behandeling met duloxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Patiënten en in het bijzonder patiënten met een hoog risico, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens medicamenteuze behandeling, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op klinische verergering, zelfmoordgedrag of zelfmoordgedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

*Diabetische perifere neuropathische pijn:* Evenals bij andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar farmacologisch werkingsmechanisme (antidepressiva), zijn er op zichzelf staande gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedragingen 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 aan te moedigen om verontrustende gedachten of gevoelens altijd te melden.

### Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Duloxetine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva werd er vaker zelfmoordgedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) waargenomen dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, niettemin een beslissing wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van zelfmoordsymptomen (zie rubriek 5.1). Daarnaast ontbreken veiligheidsgegevens voor de lange termijn bij kinderen en jongeren tot 18 jaar over groei, ontwikkeling, 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 ecchymose, purpura en gastro-intestinale bloedingen. Duloxetine kan het risico op post-partumbloedingen verhogen (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruikmaken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bv. NSAID's of acetylsalicylzuur (ASA)) 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 antidiuretisch hormoon (SIADH). De meerderheid van deze gevallen kwam 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 zijn gebruikelijk, vooral wanneer abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In een klinisch onderzoek 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 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, bij sommige patiënten kan de intensiteit echter ernstig zijn. Doorgaans 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 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 stoornis en gegeneraliseerde angststoornis. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het behandelen van ouderen met de maximumdosis (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van duloxetine werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, die gekenmerkt wordt door een op subjectief vlak onaangename of beangstigende rusteloosheid en de drang om veel te bewegen, vaak in combinatie met het onvermogen om stil te zitten of te staan. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis 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 leverenzymen

Gevalen van leverbeschadiging waaronder ernstige verhogingen van leverenzymen (> 10 maal de bovengrens van de normaalwaarde), 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.

#### Duloxetine Sandoz bevat lactose, allurarood AC (E 129), natrium en zonnegeel FCF (E 110)

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat allurarood AC (E 129), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde maagsapresistente capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### *Bijkomend voor 60 mg harde maagsapresistente capsule*

Dit geneesmiddel bevat zonnegeel FCF (E 110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Monoamine-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 gestart (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van duloxetine met selectieve, reversibele MAO-remmers, zoals moclobemide, wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Het antibioticum linezolide is een reversibele niet-selectieve MAO-remmer en dient niet aan patiënten gegeven te worden 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<sub>0-t</sub> 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 (bv. 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 gebruiken 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 linezolide, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) of triptanen, tramadol, pethidine, buprenorfine 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-hydroxymetabooliet hiervan en er wordt geen dosisaanpassing 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) 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 bloedplaatjesaggregatieremmers:* Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gecombineerd met orale anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatieremmers vanwege 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. Gelijktijdige toediening van duloxetine met warfarine onder steady-state voorwaarden bij gezonde vrijwilligers als onderdeel van een klinisch-farmacologische studie, resulteerde echter 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 H<sub>2</sub>-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**

### 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 onderzoeken wijzen niet op een algeheel verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen (één onderzoek in de Verenigde Staten met daarin 2500 vrouwen blootgesteld aan duloxetine tijdens het eerste trimester en één onderzoek in de EU met daarin 1500 vrouwen blootgesteld aan duloxetine tijdens het eerste trimester). De analyse op specifieke afwijkingen zoals cardiale afwijkingen laten geen eenduidige resultaten zien.

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, overeenkomend 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 suggereren dat het gebruik van SSRI's in geval van zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Hoewel er geen studies uitgevoerd 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 dient alleen tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, indien het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. 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 moedermelk gebaseerd op een onderzoek met 6 patiënten die borstvoeding gaven 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 Sandoz 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 het vermogen om machines te bedienen**

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### 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 van aard, traden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en verdwenen meestal, ook al werd de behandeling voortgezet.

#### Getabelleerde lijst met bijwerkingen

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

#### Tabel 1: Bijwerkingen

Geschatte frequentie: 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 ( $< 1/10.000$ ).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>
<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 (voornamelijk gerapporteerd bij diabetische patiënten)	Dehydratatie Hyponatriëmie SIADH <sup>6</sup>	
<i>Psychische stoornissen</i>				
	Slapeloosheid Agitatie Libido afgenomen Angst Orgasme abnormaal Abnormale dromen	Zelfmoordgedachten <sup>5,7</sup> Slaapstoornis Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie	Zelfmoordgedrag <sup>5,7</sup> Manie Hallucinaties Agressie en boosheid <sup>4</sup>	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn Somnolentie	Duizeligheid Lethargie Tremor Paresthesie	Myoclonus Achathisie <sup>7</sup> Nervositeit Concentratiestoornis Dysgeusie Dyskinesie Rusteloze-benensyndroom Slechte kwaliteit van slaap	Serotoninesyndroom <sup>6</sup> Convulsie <sup>1</sup> Psychomotorische rusteloosheid <sup>6</sup> Extrapiramidale symptomen <sup>6</sup>	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zien	Mydriasis Gezichtsvermindering	Glaucoom	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
	Tinnitus <sup>1</sup>	Vertigo Oorpijn		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpaties	Tachycardie Supra-ventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren		
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Bloeddruk verhoogd <sup>3</sup> Opvliegers	Syncope <sup>2</sup> Hypertensie <sup>3,7</sup> Orthostatische hypotensie <sup>2</sup> Perifere kou	Hypertensieve crisis <sup>3,6</sup>	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Geeuwen	Beklemmend gevoel bij de keel Epistaxis	Interstitiële longziekte <sup>10</sup> Eosinofiele pneumonie <sup>6</sup>	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Misselijkheid Droge mond	Constipatie Diarree Buikpijn Braken Dyspepsie Flatulentie	Maagdarmbloeding <sup>7</sup> Gastro-enteritis Eructatie Gastritis Dysfagie	Stomatitis Bloed in de ontlasting Ademgeur Microscopische colitis <sup>9</sup>	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
		Hepatitis <sup>3</sup> Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, alkaline fosfatase) Acute leverbeschadiging	Leverfalen <sup>6</sup> Geelzucht <sup>6</sup>	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Zweten verhoogd	Nachtelijk zweten	Syndroom van Stevens-	Cutane vasculitis

	Huiduitslag	Urticaria Contactdermatitis Koud zweet Fotosensitiviteitreacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken	Johnson <sup>6</sup> Angioneurotisch oedeem <sup>6</sup>	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>				
	Skeletspierpijn Spierspasmen	Spierstijfheid Spiertrekkingen	Trismus	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
	Dysurie Pollakisurie	Urineretentie Aarzeling om te plassen Nachtelijk plassen Polyurie Urinestroom verminderd	Urinegeur abnormaal	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Erectiestoornis Ejaculatioestoornis Ejaculatie uitgesteld	Gynaecologische bloedingen Menstruatioestoornis Seksuele disfunctie Pijn aan de testikels	Menopauzale symptomen Galactorroe Hyperprolactinemie Postpartum bloeding <sup>6</sup>	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
	Vallen <sup>8</sup> Vermoeidheid	Pijn op de borst <sup>7</sup> Abnormaal gevoel Koud aanvoelen Dorst Koude rillingen Malaise Warm aanvoelen Verstoring van het lopen		
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewicht afgenomen	Gewicht toegenomen Creatine fosfokinase in het bloed verhoogd Kaliumgehalte in het bloed verhoogd	Bloedcholesterol verhoogd	

<sup>1</sup> Gevallen van convulsies en gevallen van tinnitus zijn ook gemeld na stopzetten van de behandeling.

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

<sup>3</sup> Zie rubriek 4.4.

<sup>4</sup> Gevallen van agressie en boosheid zijn voornamelijk gemeld aan het begin van de behandeling of na het stopzetten van de behandeling.

<sup>5</sup> Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met duloxetine en net na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).

<sup>6</sup> Geschatte frequentie van bijwerkingen in de postmarketingperiode niet waargenomen in placebogecontroleerde klinische onderzoeken

<sup>7</sup> Niet-statistisch significant verschillend van placebo.

<sup>8</sup> Vallen kwam vaker voor bij ouderen ( $\geq 65$  jaar).

<sup>9</sup> Geschatte frequentie op basis van de gegevens uit alle klinische studies.

<sup>10</sup> Geschatte frequentie op basis van placebogecontroleerde klinische studies.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen), leidt dit vaak tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie of elektrische schokachtige gewaarwordingen, in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en diepe dromen), vermoeidheid, slaperigheid, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, hoofdpijn, myalgie, overgevoeligheid, 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 langdurig zijn. Daarom wordt er geadviseerd, wanneer behandeling met duloxetine 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. HbA1c was stabiel zowel bij de met duloxetine behandelde als de met placebo behandelde patiënten. In de verlengde fase, die tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA1c bij zowel de duloxetine- als de routinezorggroep, 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 bij de met duloxetine behandelde groep terwijl deze labwaarden een kleine daling lieten zien in de routinezorggroep.

Het 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 QT-, PR-, QRS- of QTcB-metingen tussen de met duloxetine en met placebo behandelde patiënten.

#### Pediatrische patiënten

In klinische onderzoeken werden in totaal 509 pediatrische patiënten van 7 tot 17 jaar met depressieve stoornis en 241 pediatrische patiënten van 7 tot 17 jaar met gegeneraliseerde angststoornis behandeld met duloxetine. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van duloxetine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar gelijk aan wat gezien werd bij volwassenen.

In totaal 467 pediatrische patiënten die in klinische onderzoeken in het begin gerandomiseerd werden naar duloxetine, 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. Vervolgens was de tendens dat de patiënten in de vervolgperiode van 4 tot 6 maanden gemiddeld terugkeerden naar hun te verwachten uitgangsgewichtpercentiel; 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 algemeen 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

### **4.9 Overdosering**

Gevalen van overdosering, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn gemeld bij duloxetine doseringen van bijna 5.400 mg. Er waren enkelen gevallen met fatale afloop, vooral bij gecombineerde overdoseringen, maar ook met enkel duloxetine bij een dosis van ongeveer 1.000 mg. Teken en symptomen van overdosering (bij alleen duloxetine of in combinatie met andere geneesmiddelen) zijn 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 temperatuurcontrole). 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: 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 normaliseert de pijndrempels in verscheidene preklinische neuropathische- en ontstekingspijnmodellen en het verfijnt pijngedrag in een persistent pijnmodel. 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 naar 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-upfase 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 naar placebo. Alle patiënten hadden eerder tijdens open-label duloxetine behandeling (28 tot 34 weken) gereageerd op duloxetine bij een dosis van 60 tot 120 mg/dag. Gedurende de 52 weken placebogecontroleerde dubbelblinde behandelingsfase ervoeren 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 ( $\geq 65$  jaar) is speciaal onderzocht in een studie die een statistisch significant verschil in reductie van de HAMD17-score liet

zien voor met duloxetine behandelde patiënten in vergelijking met placebo. Verdraagzaamheid van duloxetine 60 mg eenmaal daags bij oudere patiënten was vergelijkbaar met de verdraagzaamheid waargenomen bij jonge volwassenen. Gegevens van oudere patiënten die blootgesteld zijn aan de maximale dosering (120 mg per dag) zijn echter 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 reageerden op 6 maanden van acute behandeling met open-label duloxetine gerandomiseerd naar ofwel duloxetine ofwel placebo gedurende 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-upfase 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 is 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 daags bij ouderen met gegeneraliseerde angststoornis waren vergelijkbaar met 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 neuropathische pijn is vastgesteld in twee gerandomiseerde, 12 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met vaste dosering bij volwassenen (22 tot 88 jaar) met diabetische neuropathische pijn voor de duur van ten minste 6 maanden. Patiënten gediagnosticeerd met criteria voor depressieve episoden mochten niet deelnemen aan de hiervoor genoemde studies. De primaire uitkomstmaat was het wekelijkse gemiddelde van de gemiddelde pijn gedurende 24 uur. De pijnvoorvallen 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 met duloxetine behandelde patiënten, en bij 40% in de placebogroep. Corresponderende getallen voor ten minste 50% pijnreductie zijn respectievelijk 50% en 26%. Klinisch respons (50% of meer verbetering in pijn) werd geanalyseerd op basis van het feit 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% 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 zij gedurende een vervolgbehandeling deze pijngrensreductie zouden bereiken.

In een open-label, ongecontroleerde studie op lange termijn bleef bij patiënten die reageerden 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 het Brief Pain Inventory (BPI) 24-uurs gemiddelde pijnonderdeel.

#### 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 - 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 controlegroep (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 zelfmoordgedragingen 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 kenden 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 zelfmoordgedragingen (voor blootstelling gecorrigeerde incidentie van 0,039 gebeurtenissen per patiëntjaar voor duloxetine en 0,026 gebeurtenissen per patiëntjaar voor fluoxetine). Daarnaast had 1 patiënt die overgestapt was van placebo naar duloxetine zelfmoordgedrag bij het nemen van duloxetine.

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie 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 vervolgbehandelingsperiode. 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 significante, 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. Tussen de duloxetine- en de placebogroepen was er gedurende de 10 weken durende acute behandelingsfase geen statistisch significant verschil in het stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen. Twee patiënten die na de acute fase werden overgezet van placebo naar duloxetine, ervoeren zelfmoordgedrag bij het innemen van duloxetine tijdens de vervolgfase. Een conclusie ten aanzien van de algemene voordeel/risico-ratio in deze leeftijdsgroep is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.2 en 4.8).

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 pediatrische patiënten met depressieve stoornis, diabetische neuropathische pijn en 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 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 (ongeveer 11%). Deze veranderingen hebben geen klinische betekenis.

### Distributie

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

### 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 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 tot 261 l/uur (gemiddeld 101 l/uur).

### Speciale populaties

#### *Geslacht*

Er zijn farmacokinetische verschillen vastgesteld 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 ( $\geq 65$  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).

#### *Nierinsufficiëntie*

Patiënten met nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergingen, hadden  $C_{\max}$ - en AUC-waarden voor duloxetine die 2 keer zo hoog waren als bij als gezonde proefpersonen. Farmacokinetische gegevens over duloxetine zijn beperkt bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie.

#### *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 waargenomen 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 pediatriese 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 populatiemodellen analyses gebaseerd op gegevens van 3 studies. De door het model voorspelde steady-state-plasmaconcentraties van duloxetine bij pediatriese patiënten lagen meestal binnen het concentratiebereik, zoals 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 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 tijdens de vroege zwangerschap, namen 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 misvormingen en skeletmisvormingen waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC). Er werden geen misvormingen waargenomen bij een andere studie, waarin een hogere dosis van een ander 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**

Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)  
Microkristallijne cellulose  
Povidon K30  
Talk  
Magnesiumstearaat  
Natriumstearylfumaraat  
Hypromelloseacetaatsuccinaat  
Titaniumdioxide (E 171)  
Lactosemonohydraat

Hypromellose  
Macrogol 4000

#### **Capsule-omhulsel**

Gelatine  
Titaniumdioxide (E 171)  
Briljant blauw FCF (E 133)  
Allurarood AC (E 129)

#### ***Bijkomend voor 60 mg:***

Chinolinegeel (E 104)  
Zonnegeel FCF (E 110)

#### **Drukinkt**

Schellak  
Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)  
Titaniumdioxide (E 171)  
Propyleenglycol (E 1520)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Flessen: 3 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De harde maagsapresistente capsules zijn verpakt in PVC/PE/PCTFE//aluminium blisterverpakkingen of in PA/aluminium/PVC/aluminium blisterverpakkingen of zijn in een HDPE-fles verpakt met kindveilige PP-schroefdop en in een kartonnen doos gestoken.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking:

30 mg: 7, 14, 28, 30, 98 harde maagsapresistente capsules

60 mg: 14, 28, 30, 56, 84, 98 harde maagsapresistente capsules

Fles:

30, 120, 200 harde maagsapresistente capsules

De verpakkingen met 120 en 200 harde maagsapresistente capsules zijn beperkt tot hospitaalgebruik.

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Duloxetine Sandoz 30 mg (PVC/PE/PCTFE//Al): BE490115

Duloxetine Sandoz 30 mg (PA/Al/PVC//Al): BE490106

Duloxetine Sandoz 30 mg (HDPE-fles): BE490097

Duloxetine Sandoz 60 mg (PVC/PE/PCTFE//Al): BE490142

Duloxetine Sandoz 60 mg (PA/Al/PVC//Al): BE490133

Duloxetine Sandoz 60 mg (HDPE-fles): BE490124

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 maart 2016

Datum van verlenging van de vergunning: 23 december 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

04/2024

Goedkeuring : 04/2024