

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Accord 30 mg harde maagsapresistente capsules
Duloxetine Accord 60 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 30 mg capsule bevat 30 mg duloxetine (als duloxetinehydrochloride).
Elke 60 mg capsule bevat 60 mg duloxetine (als duloxetinehydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule van 30 mg bevat 96,25 mg sucrose.

Elke harde capsule van 60 mg bevat 192,49 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule

30 mg: Harde gelatinecapsules met een ondoorzichtig blauw kapje en een ondoorzichtige witte romp, maat '3' (15,80 ± 0,40 mm), met de opdruk 'H' op het kapje en '191' op de romp, gevuld met witte tot vaalwitte pellets.

60 mg: Harde gelatinecapsules met een ondoorzichtig blauw kapje en een ondoorzichtige groene romp, maat '1' (19,30 ± 0,40 mm), met de opdruk 'H' op het kapje en '192' op de romp, gevuld met witte tot vaalwitte pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van depressieve stoornis.

Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn.

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Duloxetine Accord is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Zie voor meer informatie 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.

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 60 mg per dag 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 patiëntengroepen

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 Accord per dag voor depressieve stoornis of gegeneraliseerde angststoornis waarvoor beperkte gegevens zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen 30 en 80 ml/min). Duloxetine Accord 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 data staan beschreven in de 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 beschikbare gegevens.

Stopzetten van de behandeling

Abrupt staken van de behandeling dient te worden voorkomen. Bij het staken van de behandeling met Duloxetine Accord moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd over een periode van minstens een tot twee weken om het risico op mogelijke ontwenningsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Het hervatten van de meest recent voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosis of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosis, echter in een meer geleidelijk tempo.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Niet vermalen of op kauwen. In zijn geheel innemen.

4.3. Contra-indicaties

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

Gelijktijdig gebruik van Duloxetine Accord 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 Accord 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 nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

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

Mydriasis

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

Nierinsufficiëntie

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

Het serotoninesyndroom, 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, of met antipsychotica of andere dopamine-antagonisten die het serotonerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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).

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

Bij gelijktijdig gebruik van Duloxetine Accord en kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen bijwerkingen vaker voorkomen.

Zelfmoord

Depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis: Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidegerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Algemene klinische ervaring wijst erop dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor Duloxetine Accord wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale gedachten vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een

meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Er zijn gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met duloxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4,8).

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met duloxetine, 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 elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en van 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 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 adolescenten jonger dan 18 jaar

Duloxetine Accord mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar. Suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden vaker waargenomen in klinische studies bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen (zie rubriek 5.1). Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over 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 post-partumbloedingen verhogen (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijvoorbeeld NSAID's of acetylsalicylzuur) en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is gerapporteerd bij toediening van Duloxetine Accord, 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

Ontwenningssverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In klinische studies worden bijwerkingen gezien door het abrupt stoppen van de behandeling bij ongeveer 45% van de patiënten

behandeld met Duloxetine Accord en 23% van de patiënten behandeld met placebo. De kans op ontweningsverschijnselen bij behandeling met SSRI's en SNRI's kan afhangen van verschillende factoren, zoals de therapieduur en dosis, en de snelheid waarmee de dosis wordt afgebouwd. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, echter in sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze komen meestal voor in de eerste dagen na het staken van behandeling. Zeer zelden zijn deze symptomen gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden gemist. Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze binnen 2 weken, echter in sommige individuen kunnen ze langer aanhouden (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 Accord bij oudere patiënten met depressieve stoornis 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/Psychomotore onrust

Het gebruik van duloxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onplezierige of beangstigende rusteloosheid en drang om veel te bewegen, gecombineerd met de onmogelijkheid om stil te zitten of te staan. Het is het meest waarschijnlijk dat dit in de eerste weken van de behandeling plaatsvindt. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan verhogen 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 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 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.

Sucrose

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

Natrium

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

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 Accord tenminste 5 dagen worden gewacht voordat met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.3).

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

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 Accord 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 Accord wordt gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen of stoffen, waaronder alcohol en sedativa (bijvoorbeeld benzodiazepinen, morfinomimetica, antipsychotica, fenobarbital, sederende antihistaminica).

Serotonerge middelen: In zeldzame gevallen is serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die SSRI's/SNRI's gebruikten (bv. paroxetine, fluoxetine) in combinatie met serotonerge middelen. Voorzichtigheid is geboden als Duloxetine Accord tegelijk wordt gebruikt met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva zoals clomipramine of amitriptyline, MAO-remmers zoals moclobemide of linezolid, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) of triptanen, tramadol, pethidine en tryptofaan (zie rubriek 4.4).

Effecten van duloxetine op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen 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 Accord 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.

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 wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (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 serotonine-heropname) 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 Accord mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Vrouwen dienen te worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij zwanger raken, of zwanger willen worden tijdens de behandeling.

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 Accord tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duloxetine Accord 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 Accord 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. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen gezien 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				
		Laryngitis		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
			Anafylactische reacties Overgevoelighedsstoornis	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				

			Hypo- thyreoïdisme	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Afgenomen eetlust	Hyperglykemie (vnl. gerapporteerd bij diabetische patiënten)	Uitdroging Hyponatriëmie SIADH ⁶	
<i>Psychische stoornissen</i>				
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angst 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 Concentratie- stoornissen Dysgeusie Dyskinesie Restless Legs Syndroom Slechte kwaliteit van slaap	Serotonine- syndroom ⁶ Convulsie ¹ Psycho- motorische onrust ⁶ Extrapyramidale symptomen ⁶	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zicht	Mydriasis Verslechtering van het gezichts- vermogen	Glaucoom	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Oorpijn		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Hartkloppingen	Tachycardie Supra- ventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren		
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Verhoging van de bloeddruk ³ Blozen	Syncope ² Hypertensie ^{3,7} Orthostatische hypotensie ² Perifere kou	Hypertensieve crisis ^{3,6}	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Geeuwen	Strak gevoel in de keel	Interstitiële longziekte ¹⁰	

		Koud voelen Dorst Koude rillingen Malaise Warm voelen Verstoorde gang		
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewichtsafname	Gewichtstoename Bloed creatininefosfokinase verhoogd Verhoogd bloedkaliumgehalte	Bloedcholesterol verhoogd	

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 Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met duloxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

⁷ Niet statistisch significant verschillend van placebo.

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

⁹ Frequentie geschat op basis van alle gegevens uit klinische onderzoeken.

¹⁰ Geschatte frequentie op basis van placebogecontroleerde klinische proeven.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen) leidt dit vaak tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie of elektrische-schokachtige sensaties, in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en diepe dromen), vermoeidheid, slaperigheid, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor, hoofdpijn, myalgie, geïrriteerdheid, 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. HbA1c 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 HbA1c 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 pediatriche 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 pediatriche 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Gevallen 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 alleen 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 te volgen 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 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord gerandomiseerd ingedeeld bij ofwel 60 mg eenmaal daags Duloxetine Accord ofwel placebo gedurende nog eens 6 maanden. Duloxetine Accord 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 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord dan met placebo. Duloxetine Accord 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 Accord gerandomiseerd ingedeeld bij ofwel Duloxetine Accord ofwel placebo gedurende nog eens 6 maanden. Duloxetine Accord 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 Accord en 42% voor placebo.

De werkzaamheid van Duloxetine Accord 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 Accord 30 – 120 mg eenmaal per dag 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 Accord 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 Accord 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 bij wie 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 vervolghandeling.

In een lange termijn ongecontroleerde open label studie bleef bij patiënten die respondeerden op 8 weken acute behandeling met eenmaal daags Duloxetine Accord 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.

Pediatische patiënten

Duloxetine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 7 jaar.

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle klinische studies uitgevoerd met 800 pediatische 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 vervolghandelingsperiode. 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 pediatische patiënten met het juveniele primaire fibromyalgiesyndroom (JFPS) waarbij de duloxetinegroep zich betreffende de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid niet onderscheidde van de placebogroep. Derhalve is er geen bewijs van werkzaamheid in deze pediatische populatie. Dit gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerd parallelonderzoek met duloxetine werd uitgevoerd bij 184 adolescenten in de leeftijd van 13 tot 18 jaar (gemiddelde leeftijd 15,53 jaar) met JFPS. In het onderzoek was een dubbelblinde periode van 13 weken waarin patiënten werden gerandomiseerd naar dagelijks duloxetine 30 mg/60 mg of placebo. Duloxetine liet geen werkzaamheid in pijnreductie zien, gemeten naar de primaire uitkomstmaat van het Brief Pain Inventory (BPI) gemiddelde pijnscore eindpunt: op 13 weken was de least squares (LS) gemiddelde verandering vanaf de baseline in gemiddelde BPI pijnscore -0,97 in de placebogroep vergeleken met -1,62 in de duloxetine 30/60mg-groep ($p = 0,052$). De veiligheids-resultaten uit deze studie waren consistent met het veiligheidsprofiel van duloxetine zoals bekend.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de

fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met duloxetine 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 (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 omzeters 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 patiëntengroepen

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

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

Leverfunctiestoornissen: 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 tenminste 12 weken postpartum. Duloxetine werd gedetecteerd in de moedermelk, en steady-state concentraties in moedermelk zijn ongeveer éénvierde 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

Inhoud van de capsule:

Suikerbolletjes (die sucrose en maïszetmeel bevatten)

Hypromellose 2910 (E464)
Crospovidon (type B)
Talk
Sucrose
Carboxymethyl ethylcellulose
Povidon
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Polysorbaat 80 (E433)

Wand van de 30 mg capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat
Indigokarmijn (E132)

Wand van de 60 mg capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat (E171)
Indigokarmijn (E132)
Geel ijzeroxide (E172)

Eetbare inkt op de 30 mg capsule:

Schellak (E904)
Propyleenglycol
Geel ijzeroxide (E172)

Eetbare inkt op de 60 mg capsule:

Schellak (E904)
Propyleenglycol
Kaliumhydroxide
Titaandioxide (E171)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blisterverpakking

Duloxetine Accord is verkrijgbaar in:

30 mg: blisterverpakkingen à 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 90, 98, 98x1 en 100 capsules.
60 mg: blisterverpakkingen à 10, 14, 28, 28x1, 30, 90, 98, 98x1 en 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Duloxetine Accord 30 mg harde maagsapresistente capsules	RVG 116128
Duloxetine Accord 60 mg harde maagsapresistente capsules	RVG 116129

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 oktober 2015
Datum van laatste verlenging: 9 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 t/m 4.6: 29 november 2022