

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onelar 20mg harde maagsapresistente capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 20 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat 51 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Harde gelatine capsules, ongeveer 14,3 mm lang, afmeting “4”, met een witte romp en een turquoise kapje, welke gebroken witte korreltjes bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onelar is geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen voor de behandeling van matige tot ernstige Stress-Urine-Incontinentie (SUI; inspanningsincontinentie).

Onelar is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen. Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolendosering van Onelar is tweemaal daags 40 mg onafhankelijk van de maaltijd in te nemen. Na 2 - 4 weken behandeling dienen patiënten opnieuw te worden beoordeeld om het voordeel en het verdragen van de behandeling te evalueren. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een startdosering van 20 mg tweemaal daags gedurende twee weken alvorens de dosering te verhogen tot de aanbevolen dosering van tweemaal daags 40 mg. Dosisescalatie kan het risico van misselijkheid en duizeligheid verminderen maar niet ongedaan maken.

Er zijn echter beperkte gegevens beschikbaar die de werkzaamheid van Onelar 20mg tweemaal daags

ondersteunen.

De werkzaamheid van Onelar is niet geëvalueerd gedurende een periode van meer dan drie maanden in placebogecontroleerde studies. Het voordeel van de behandeling dient met regelmatige tussenpozen opnieuw te worden beoordeeld.

Het combineren van duloxetine met een programma van bekkenbodemspiertraining kan effectiever zijn dan beide behandelingen afzonderlijk. Het wordt aanbevolen om gelijktijdige bekkenbodemspiertraining te overwegen.

Speciale patiëntgroepen

Leverinsufficiëntie

Onelar mag niet worden gebruikt bij vrouwen met een leveraandoening die leidt tot leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van stress-urine-incontinentie zijn niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Bij het behandelen van ouderen is voorzichtigheid geboden.

Stopzetting van de behandeling

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een leveraandoening die leidt tot leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).
- Onelar dient niet te worden gebruikt in combinatie met niet-selectieve, irreversibele monoamine oxidaseremmers - MAO-remmers (zie rubriek 4.5).
- Onelar dient niet te worden gebruikt in combinatie met CYP1A2-remmers, zoals fluvoxamine, ciprofloxacine of enoxacine, aangezien de combinatie leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine (zie rubriek 4.5).
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).
- Start van de behandeling met Onelar is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie, dit zou tot een potentieelrisico 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

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

Serotoninesyndroom / Maligne neurolepticasyndroom

Het serotoninesyndroom of maligne neurolepticasyndroom (MNS), 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). Serotoninesyndroom in zijn meest ernstige vorm kan lijken op MNS, waaronder hyperthermie, spierstijfheid, verhoogde serumcreatinekinasespiegels, autonome instabiliteit met mogelijke snelle fluctuatie van vitale functies en veranderingen in de mentale toestand.

Als gelijktijdige behandeling met duloxetine en andere serotonerge/neuroleptische middelen die het serotonerge en/of dopaminerge neurotransmittersysteem kunnen beïnvloeden, klinisch gerechtvaardigd is, wordt zorgvuldige observatie van de patient 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 Onelar en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Mydriasis

In verband met duloxetine is melding gemaakt van mydriasis. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer duloxetine wordt voorgeschreven bij patiënten met verhoogde intraoculaire druk of mensen die risico lopen op acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Bloeddruk en hartslag

Duloxetine wordt geassocieerd met een verhoging van de bloeddruk en klinisch significante hypertensie bij sommige 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 een verhoogde bloeddruk en/of hartaandoening bewaking van de bloeddruk aanbevolen, vooral gedurende de eerste maand van de behandeling. Duloxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten waarbij 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 hiervan 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 het gebruik van 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.

Bloedingen

Bij Selectieve Serotonine Heropnameremmers (SSRI's) en Serotonine-/Noradrenalineheropname Remmers (SNRI's), waaronder duloxetine, is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals ecchymoses, purpura en gastrointestinale bloedingen. Duloxetine kan het risico op postpartumbloedingen verhogen (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de plaatjesfunctie aantasten (bijvoorbeeld NSAID's of acetylsalicylzuur) en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben.

Stopzetten van de behandeling

Onthoudingsverschijnselen bij stopzetting van de behandeling zijn gebruikelijk, vooral wanneer abrupt

wordt gestopt (zie rubriek 4.8). In een klinisch onderzoek werden bijwerkingen waargenomen na abrupt stopzetten van de behandeling in 44 % van de patiënten behandeld met Onelar en in 24 % 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 deze symptomen licht tot matig van aard, echter bij sommige patiënten kan de intensiteit ernstig zijn. Normaal gesproken treden deze op in de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, er zijn echter zeldzame meldingen van patiënten die per ongeluk een dosis vergeten waren. Over het algemeen zijn deze symptomen zelf-bepkend 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 tenminste 2 weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is gerapporteerd bij toediening van Onelar, 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.

Depressie, suïcidale gedachten en gedrag

Hoewel Onelar niet geïndiceerd is voor de behandeling van depressie, bestaat het actieve bestanddeel (duloxetine) ook als een antidepressivum. Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfbeschadiging en suïcide (suïcidegerelateerde voorvallen). Het risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Aangezien het kan zijn dat er geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken of langer van de behandeling, dient nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat de kans op suïcide in de beginfase van herstel kan toenemen. Het is bekend dat patiënten met een geschiedenis van suïcidegerelateerde voorvallen of diegenen die een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen voorafgaand aan de start van een behandeling grotere kans hebben op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en gedurende de behandeling zorgvuldig gevolgd moeten worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een verhoogd risico op suïcidaal gedrag zien met antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Op zichzelf staande gevallen van suïcidale gedachten en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens

therapie met duloxetine of vlak na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8). Artsen dienen patiënten te stimuleren om verontrustende gedachten of gevoelens of depressieve symptomen altijd te melden. Indien tijdens Onelar therapie de patiënt agitatie of depressieve symptomen ontwikkelt moet er gespecialiseerd medisch advies worden gezocht. Dit aangezien depressie een ernstige medische aandoening is. Als het besluit wordt genomen om antidepressiva farmacotherapie te initiëren, wordt een geleidelijke discontinuering van Onelar aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Geneesmiddelen die duloxetine bevatten

Duloxetine is beschikbaar onder verschillende merknamen voor verschillende indicaties (behandeling van diabetische neuropathische pijn, depressieve stoornis, gegeneraliseerde angststoornis en stress-urine-incontinentie). Het gebruik van meer dan één van deze geneesmiddelen gelijktijdig moet worden vermeden.

Hepatitis/verhoogde leverenzymen

Er zijn gevallen van leverbeschadiging waaronder ernstige verhogingen van leverenzymen (> 10 maal de normale bovengrens), hepatitis en geelzucht 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.

Acatheisie/psychomotorische rusteloosheid

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

Sucrose:

Onelar-capsules bevatten sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-

intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrose-isomaltaseinsufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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.

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

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

CYP1A2-remmers: Omdat CYP1A2 bij het metabolisme van duloxetine is betrokken, zal gelijktijdig gebruik van Onelar 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 Onelar niet te worden toegediend in combinatie met krachtige CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel werken: Voorzichtigheid is geboden wanneer Onelar wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen of stoffen die op het centraal zenuwstelsel werken, waaronder alcohol en sedativa (benzodiazepinen, morfinomimetica, antipsychotica, fenobarbital, sedatieve 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 Onelar 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, buprenorfine, tramadol of 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 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. Bovendien zijn er toenames in INR-waarden gerapporteerd wanneer duloxetine gelijktijdig werd toegediend met warfarine. 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 Onelar met aluminium- en magnesiumbevattende 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 experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij systemische blootstellingsniveau's (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 hebben erop gewezen dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap, de kans op blijvende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Hoewel er geen studies gedaan zijn die de relatie tussen PPHN en behandeling met SNRI hebben onderzocht, kan dit mogelijke risico, het betrokken en in aanmerking genomen werkingsmechanisme (remming van de serotonine-heropname), 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.

Onlar dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de potentiële voordelen het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen. Vrouwen moet worden geadviseerd dat ze hun arts informeren als ze tijdens de behandeling zwanger worden of zwanger willen worden.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Onelar 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 in klinische studies in SUI en lagere urineweg aandoeningen waren misselijkheid, droge mond, vermoeidheid en constipatie. Uit de gegevensanalyse van vier 12 wekendurende, placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met SUI, onder wie 958 met duloxetinebehandelde en 955 met placebobebehandelde patiënten bleek dat de gemelde bijwerkingen doorgaans begonnen in de eerste week van de behandeling. De meeste van de vaakst voorkomende bijwerkingen waren echter licht tot matig van aard en verdwenen binnen 30 dagen nadat ze waren opgetreden (bijv. misselijkheid).

b. Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen gezien uit spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische studies (bestaande uit totaal 8241 patiënten waarvan 4504 met duloxetine en 3737 met placebo) in SUI en andere lagere urinewegaandoeningen.

Tabel 1. Bijwerkingen

Frequentieschatting: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet worden geschat aan de hand van beschikbare data).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen beschreven in volgorde van afnemende ernst.

| Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Zeer Zelden | Onbekend |
|---|--|--|---|--------------------|-----------------|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> | | | | | |
| | | Laryngitis | | | |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | | | | | |
| | | Overgevoeligheidsstoornis | Anafylactische reactie | | |
| <i>Endocriene aandoeningen</i> | | | | | |
| | | Hypothyreoïdisme | | | |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | | | | | |
| | Verminderde eetlust | Dehydratie | Hyperglykemie (vnl. gemeld bij diabetische patiënten) Hyponatriëmie SIADH ⁶ | | |
| <i>Psychische stoornissen</i> | | | | | |
| | Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angstgevoelens Slaapstoornissen | Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie Abnormaal orgasme Abnormale dromen | Suïcidaal gedrag ^{5,6} Suïcidale gedachten ^{5,7} Manie ⁶ Hallucinaties Agressie en boosheid ^{4,6} | | |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | | | | | |

| Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Zeer Zelden | Onbekend |
|--|--|--|---|-------------|--|
| | Hoofdpijn Duizeligheid Lethargie Slaperigheid Tremor Paresthesie | Nervositeit Stoornis in oplettendheid Verminderde smaak Slechte kwaliteit van slaap | Serotonine-syndroom ⁶ Convulsies ^{1,6} Myoclonus Acathisie ⁶ Psychomotorische rusteloosheid ⁶ Extrapyramidale symptomen ⁶ Dyskinesie Restless legs syndroom | | |
| <i>Oogaandoeningen</i> | | | | | |
| | Vertroebeld zicht | Mydriasis Visuele stoornissen Droge ogen | Glaucoom | | |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> | | | | | |
| | Duizeligheid | Tinnitus ¹ Oorpijn | | | |
| <i>Hartaandoeningen</i> | | | | | |
| | | Palpitaties Tachycardie | Supraventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren ⁶ | | Stresscardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie) |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | | | | | |
| | Hypertensie ^{3,7} Blozen | Flauwvallen ² Bloeddrukverhoging ³ | Hypertensieve crisis ³ Orthostatische hypotensie ² Perifere kou | | |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> | | | | | |

| Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Zeer Zelden | Onbekend |
|---|---|--|--|-------------------|----------|
| | | Geeuwen | Strak gevoel bij de keel Neusbloedingen Interstitiële longziekte ¹⁰ eosinofiele pneumonie ⁶ | | |
| <i>Maagdarmselstaandoeningen</i> | | | | | |
| Misselijkheid Droge mond Obstipatie | Diarree Buikpijn Overgeven Dyspepsie | Maagdarmbloedingen ⁷ Gastro-enteritis Stomatitis Oprisping Gastritis Dysfagie Flatulentie Ademgeur | Bloed in ontlasting Microscopische colitis ⁹ | | |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | | | | | |
| | | Hepatitis ³ Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, alkalinefosfatase) Acute leverbeschadiging | Leverfalen ⁶ Geelzucht ⁶ | | |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | | | | | |
| | Overmatig zweeten | Huiduitslag Nachtelijk zweeten Urticaria Contactdermatitis Koud zweet Verhoogde neiging tot blauwe plekken | Stevens-Johnson syndroom ⁶ Angioneurotisch oedeem ⁶ Fotosensitiviteitsreacties | Cutane vasculitis | |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | | | | | |
| | | Skeletspierpijn Spierstijfheid Spierspasme Trismus | Spiertrekkingen | | |

| Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Zeer Zelden | Onbekend |
|--|-----------------------|--|---|--------------------|-----------------|
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | | | | | |
| | | Aarzelig om te plassen Dysurie Nachtelijk plassen Pollakisurie Abnormale urinegeur | Urine retentie ⁶ Polyurie Verminderde urinestroom | | |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> | | | | | |
| | | Gynaecologische bloedingen Menopausale symptomen | Menstruatiestoornis Galactorroe Hyperprolactinemie Postpartumbloedingen ⁶ | | |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> | | | | | |
| Vermoeidheid | Zwakheid Rillingen | Pijn op de borst ⁷ Vallen ⁸ Abnormaal gevoel Koud gevoel Dorst Malaise Warm gevoel | Verstoring van het lopen | | |
| <i>Onderzoeken</i> | | | | | |
| | | Gewichtsafname Gewichtstoename Bloedcholesterol verhoogd Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed | Verhoogd kaliumgehalte in het bloed | | |

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

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

- 3 Zie rubriek 4.4.
- 4 Gevallen van agressie en boosheid zijn voornamelijk gemeld in het begin van de behandeling of na het stopzetten van de behandeling.
- 5 Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn beschreven tijdens de behandeling met duloxetine of snel na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).
- 6 Geschatte frequentie van bijwerkingen die na het in de handel brengen zijn gemeld; niet waargenomen in placebogecontroleerde klinische proeven in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.
- 7 Niet statistisch significant verschillend van placebo.
- 8 Vallen kwam vaker voor bij ouderen (≥ 65 jaar).
- 9 Geschatte frequentie gebaseerd op alle klinische onderzoeksdata.
- 10 Geschatte frequentie op basis van placebogecontroleerde klinische proeven.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen) leidt dit vaak tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inbegrepen paresthesie of elektrische-schokachtige sensaties, in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (inbegrepen slapeloosheid en intense dromen), vermoeidheid, slaperigheid, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor, hoofdpijn, myalgie, prikkelbaar, 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 zelf-beperkend 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 rubriek 4.2 en 4.4).

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

In de 12 weken acute fase van drie klinische studies van duloxetine bij patiënten met diabetische neuropathische pijn, werd een kleine maar statistisch significante toename in nuchtere bloedglucosewaarden waargenomen bij met duloxetinebehandelde patiënten. HbA_{1c} was stabiel bij zowel de duloxetinebehandelde als de placebobehandelde patiënten. In de verlengde fase, welke tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA_{1c} in zowel de duloxetine- als de routinegroep, maar de gemiddelde toename was 0,3 % groter in de duloxetinebehandelde groep. Er was ook een kleine toename van de nuchtere bloedglucosewaarde en het totale cholesterol in de duloxetinebehandelde groep terwijl

deze laboratoriumwaarden een kleine daling lieten zien in de routine groep.

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

Er is geen specifiek antidotum tegen duloxetine bekend, maar indien het 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

Farmacotherapeutisch 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.

Farmacodynamische effecten

Bij dierproeven leiden verhoogde concentraties van 5-HT en NA in het sacrale ruggenmerg tot een toegenomen tonus van de urethra door een verhoogde stimulatie van de nervus pudendus naar de

urethrale dwarsgestreepte sfincterspier, die alleen tijdens de vulfase van de mictiecyclus optreedt. Van een vergelijkbaar mechanisme bij vrouwen, wordt aangenomen dat het resulteert in sterkere urethrale sluiting tijdens urineopslag met fysieke stress wat de werkzaamheid van duloxetine bij de behandeling van vrouwen met SUI zou kunnen verklaren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van duloxetine 40 mg tweemaal daags bij de behandeling van SUI werd vastgesteld in vier dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waarbij 1913 vrouwen (22 tot 83 jaar) met SUI werden gerandomiseerd; hierbij kregen 958 patiënten duloxetine en 955 patiënten een placebo toegewezen. De voornaamste maatstaven voor de werkzaamheid waren de urine-incontinentie-episodefrequentie (IEF) uit dagboeken en een urine-incontinentiespecifieke levenskwaliteitsscore (I-QOL).

Urine-incontinentie-episodefrequentie: Bij alle vier onderzoeken vertoonde de met duloxetinebehandelde groep een mediane afname in IEF van 50 % of meer tegenover veranderingen in de placebogroep van 33 %. Er werden verschillen waargenomen bij ieder bezoek na 4 weken (duloxetine 54 % en placebo 22 %), na 8 weken (52 % en 29 %), en na 12 weken (52 % en 33 %) het geneesmiddel innemen.

Bij een aanvullend onderzoek dat zich beperkte tot patiënten met ernstige SUI werden alle reacties met duloxetine binnen 2 weken bereikt.

De werkzaamheid van duloxetine is niet geëvalueerd voor een langere periode dan drie maanden in placebogecontroleerde studies. Het klinische voordeel van duloxetine vergeleken met placebo is niet aangetoond bij vrouwen met lichte SUI, in gerandomiseerde studies gedefinieerd als diegenen met een IEF van < 14 per week. Bij deze vrouwen kan duloxetine geen voordeel geven boven dat wat verkregen wordt door conservatievere gedragsinterventies.

Kwaliteit van leven: Incontinence Quality of Life (I-QOL) vragenlijst scores waren significant verbeterd in de met duloxetinebehandelde patiëntengroep in vergelijking met de met placebobehandelde groep (9,2 versus 5,9 verbetering van de score, $p < 0,001$). Met gebruikmaking van een schaal voor de globale verbetering (PGI), waren significant meer vrouwen die duloxetine gebruikten van mening dat hun symptomen van stressincontinentie verbeterd waren tijdens de behandeling vergeleken met vrouwen die placebo namen (64,6 % versus 50,1 %, $p < 0,001$).

Duloxetine en voorafgaande urine-incontinentiechirurgie: Er zijn beperkte gegevens die suggereren dat de voordelen van duloxetine niet afnemen bij vrouwen met stress-urine-incontinentie die voorheen incontinentiechirurgie ondergaan hebben.

Duloxetine en bekkenbodemspiertraining: Gedurende een 12 wekendurend blind, gerandomiseerd,

gecontroleerd onderzoek zorgde duloxetine voor grotere afnamen in IEF dan bij alleen placebobehandeling of bij alleen bekkenbodemspiertraining. Gecombineerde behandeling (duloxetine + bekkenbodemspiertraining) zorgde voor een sterkere verbetering ten aanzien van zowel gebruik van incontinentiemateriaal als aandoeningsspecifieke maatstaven voor levenskwaliteit dan alleen duloxetine of alleen bekkenbodemspiertraining.

Pediatrische patiënten

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 stress-urine-incontinentie. 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 enkele klinische relevantie.

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 CYP450 2D6 als CYP450 1A2 katalyseren de vorming van de twee belangrijkste metabolieten glucuronideconjugaat van 4-hydroxyduloxetine en sulfaatconjugaat van 5-hydroxy 6-methoxyduloxetine. Op basis van *in vitro*-onderzoeken worden de circulerende metabolieten van duloxetine als farmacologisch inactief beschouwd. De farmacokinetiek van duloxetine bij patiënten die langzame omzetters zijn met betrekking tot CYP2D6, is niet specifiek onderzocht. Beperkte data suggereren dat de plasmaspiegels van duloxetine bij deze patiënten hoger zijn.

Eliminatie: De eliminatie-halfwaardetijd van duloxetine na een orale dosis heeft een bereik van 8 tot 17 uur (gemiddeld 12 uur). Na een intraveneuze dosis varieert de plasmaklaring van duloxetine van 22 l/uur tot 46 l/uur (gemiddeld 36 l/uur). Na een orale dosis varieert de schijnbare plasmaklaring van duloxetine

van 33 tot 261 l/uur (gemiddeld 101 l/uur).

Speciale groepen patiënten

Geslacht: Er zijn farmacokinetische verschillen waargenomen 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 betracht te worden bij het behandelen van ouderen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

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

Moeders die borstvoeding geven: De eigenschappen van duloxetine zijn bestudeerd bij 6 moeders die borstvoeding gaven 12 weken postpartum. Duloxetine werd gedetecteerd in de moedermelk, en steady-state concentraties in moedermelk zijn ongeveer 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.

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 van¹⁹hepatocellulaire 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 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 blootstellingsniveau's, 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 blootstellingsniveau's 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 een pre-/postnatale toxiciteitsstudie bij de rat leidde duloxetine tot afwijkende gedragseffecten bij de nakomelingen bij systemische blootstellingsniveau's 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

Korrelkernen

Suikerbolletjes (sucrose, maiszetmeel)

Korrelomhulling

Hypromellose 2910/5mPa.s,

Crospovidon type A,

Sucrose,

Hypromellose-acetaatsuccinaat,

Triethylcitraat (E1505),

Talk,

Macrogol 8000,

Titaniumdioxide (E171).

Capsule-omhulling:

Titaniumdioxide (E171), Gelatine,

Patentblauw V (E131)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PE/PVDC-Al transparante blisterverpakkingen: 1 jaar.

PA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen en transparante PVC/PE/PVDC-Al blisterverpakkingen.

Verpakkingen van 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 140, 196 en 500 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

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

RVG 116618

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 Juni 2018

Datum van laatste verlenging: 8 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.8: 30 september 2024