

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onelar 30mg harde maagsapresistente capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 76,5 mg sucrose en 0,0009 mg carmoisine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Harde gelatine capsules, afmeting “3”, ongeveer 15,9 mm lang, met een witte romp en een blauw kapje die gebroken witte korreltjes bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onelar is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van depressieve stoornis.

Onelar is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van diabetische perifere neuropatische pijn.

Onelar is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis.

Onelar is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Depressieve stoornis

De aanvangs- en aanbevolen onderhoudsdosering is 60 mg éénmaal daags met of zonder voedsel. Doseringen boven de 60 mg éénmaal daags tot een maximum van 120 mg per dag zijn in klinische studies beoordeeld vanuit het perspectief van veiligheid. Er is echter geen klinisch bewijs dat patiënten die niet reageren op de aanbevolen aanvangsdosis voordeel hebben van een doseringverhoging.

De therapeutische respons wordt meestal na 2-4 weken behandeling waargenomen.

Na consolidatie van de antidepressieve respons, wordt het aanbevolen de behandeling enkele maanden voort te zetten om terugval te voorkomen. Bij patiënten die reageren op duloxetine en met een geschiedenis van herhaalde episoden van depressie kan een langere behandeling van 60 tot 120 mg per dag overwogen worden.

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen aanvangsdosering bij patiënten met gegeneraliseerde angststoornis is éénmaal daags 30 mg met of zonder voedsel. Bij patiënten met onvoldoende respons moet de dosis verhoogd worden tot 60 mg, welke de gebruikelijke onderhoudsdosis voor de meeste patiënten is.

Bij patiënten met co-morbide depressieve stoornis is de aanvangs- en onderhoudsdosering éénmaal daags 60 mg (zie ook de aanbevolen dosering hierboven).

Doseringen tot en met 120 mg per dag bleken werkzaam te zijn en zijn in klinische studie vanuit veiligheidsaspectief geëvalueerd. Bij patiënten met onvoldoende respons op 60 mg, kan overwogen worden om te verhogen tot 90 mg of 120 mg. Doseringverhoging moet zijn gebaseerd op klinische respons en verdraagzaamheid.

Het wordt aanbevolen, nadat de respons is geconsolideerd, om de behandeling enkele maanden voort te zetten om terugval te voorkomen.

Diabetische perifere neuropatische pijn

De aanvangsdosering en aanbevolen onderhoudsdosering is 60 mg per dag met of zonder voedsel. Doseringen boven de éénmaal daags 60 mg tot aan een maximum van 120 mg per dag toegediend in gelijk verdeelde doseringen zijn in klinische studies beoordeeld vanuit het perspectief van veiligheid. De plasmaconcentratie van duloxetine laat een grote variatie zien tussen individuele personen (zie rubriek 5.2). Het kan daarom zijn dat sommige patiënten die niet voldoende reageren op 60 mg baat hebben bij een hogere dosis.

De respons op de behandeling moet na 2 maanden geëvalueerd worden. Bij patiënten met onvoldoende initiële respons, is na deze periode additionele respons onwaarschijnlijk.

Het therapeutische voordeel moet regelmatig herbeoordeeld worden (tenminste elke drie maanden) (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten alleen op basis van de leeftijd. Echter, zoals met elk geneesmiddel, moet voorzichtigheid betracht worden wanneer ouderen behandeld worden, in het bijzonder bij 120 mg duloxetine per dag bij een depressieve stoornis of gegeneraliseerde angststoornis, waarvoor de gegevens beperkt zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Onelar mag niet worden gebruikt bij patiënten 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

Duloxetine mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar voor de behandeling van depressieve stoornis wegens veiligheidsbezwaren (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1)

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 7-17 zijn niet vastgesteld. De op dit moment beschikbare data zijn beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van diabetische perifere neuropatische pijn is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Onelar dient niet te worden gebruikt in combinatie met niet-selectieve, irreversibele mono-amine-oxidaseremmers - MAO-remmers (zie rubriek 4.5).
- Een leveraandoening die leidt tot leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).
- 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 potentieel 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

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

Mydriasis

In verband met duloxetine is melding gemaakt van mydriasis. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer Onelar 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.

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 serumcreatininespiegels, autonome instabiliteit met mogelijke snelle fluctuaties 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*).

Suicide

Depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis:

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van 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 een algemene klinische ervaring dat de kans op suïcide in de beginfase van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor Onelar ook wordt voorgeschreven worden ook geassocieerd met het risico op suïcidegerelateerde voorvallen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die bij behandeling van patiënten met een depressieve stoornis in acht genomen worden moeten ook bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen worden getroffen.

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.

Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld gedurende therapie met duloxetine of direct na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Geneesmiddeltherapie moet gepaard gaan met intensief toezicht op patiënten in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben vooral in het begin van de behandeling en bij dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners) moeten worden gewezen op de noodzaak van het monitoren van iedere vorm van klinische verslechtering, suïcidaal gedrag of gedachten en ongebruikelijke veranderingen in gedrag. Indien deze symptomen aanwezig zijn moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen.

Diabetische perifere neuropatische pijn:

Zoals met andere geneesmiddelen met soorgelijke farmacologische werkingsmechanismen (antidepressiva), zijn er gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag gemeld gedurende therapie met duloxetine of direct na stopzetting van de behandeling. Voor risicofactoren voor suïcidaliteit tijdens depressies zie hierboven. Arsten moeten patiënten aanmoedigen om alle verontrustende gedachten of gevoelens op elk moment te melden.

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

Bloedingen

Bij Selectieve Serotonine Heropname-Remmers (SSRI's) en Serotonine/Noradrenaline Heropname-Remmers (SNRI's), waaronder duloxetine, is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals 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.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is gerapporteerd bij toediening van duloxetine, waaronder gevallen met minder dan 110 mmol natrium/l serum. Hyponatriëmie kan worden veroorzaakt als gevolg van het syndroom van inadequate secretie van anti-diuretisch hormoon (SIADH). De meerderheid van deze gevallen kwam voor bij oudere patiënten, in het bijzonder wanneer dit gepaard gaat met een recente voorgeschiedenis van verstoorde vloeistofbalans of met omstandigheden die predisponeren tot een verstoorde vloeistofbalans. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde kans op hyponatriëmie, zoals ouderen, cirrotische- of gedehydrateerde patiënten of patiënten behandeld met diuretica.

Stopzetten van de behandeling

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

De kans op onthoudingsverschijnselen bij behandeling met SSRI's en SNRI's kan afhankelijk zijn van verschillende factoren waaronder de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid van dosisreductie. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn 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-beperkend 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).

Ouderen

Gegevens over het gebruik van Onelar 120 mg bij ouderen met een depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis zijn beperkt. Er is daarom voorzichtigheid geboden wanneer ouderen behandeld worden met de maximale dosering (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

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

Geneesmiddelen die duloxetine bevatten

Duloxetine 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 lever enzymen

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.

Sucrose:

Onelar-capsules bevatten sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Carmoisine

Onelar bevat carmoisine, hetgeen allergische reacties kan veroorzaken.

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

Mono-amineoxidaseremmers (MAO-remmers): Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient duloxetine niet te worden gebruikt in combinatie met niet-selectieve, irreversibele mono-

amineoxidaseremmers (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 linozelide 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 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 Onelar niet te worden toegediend in combinatie met krachtige CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel werken:

Het risico op het gebruik van duloxetine in combinatie met andere geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel werken is niet systematisch geëvalueerd, met uitzondering van de gevallen beschreven in deze rubriek. Er is daarom voorzichtigheid geboden wanneer Onelar wordt gebruikt in combinatie met andere centraalwerkende geneesmiddelen of stoffen, 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 Onelar 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 duloxetine met aluminium- en magnesium bevattende antacida of met famotidine had geen significant effect op de snelheid of mate van duloxetine-absorptie na orale toediening van een dosis van 40 mg.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit 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.

Onelar 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 Onelar waren misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, slaperigheid en duizeligheid. De meeste van de vaakst voorkomende bijwerkingen waren echter licht tot matig van aard, meestal aan het begin van de therapie, en de meeste zwakten af zelfs als de therapie werd voortgezet.

b. Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen gezien uit spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische studies (bestaande uit totaal 9454 patiënten waarvan 5703 met duloxetine en 3751 met placebo) bij depressieve stoornis, gegeneraliseerd angststoornis en diabetisch neuropatische pijn.

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>					

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Onbekend
			Anafylactische Reactive Overgevoelig- heidsstoornis		
<i>Endocriene aandoeningen</i>					
			Hypothyreoidisme		
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					
	Verminderde eetlust	Hyperglykemie (vnl. gemeld bij diabetische patiënten)	Dehydratie Hyponatriëmie SIADH ⁶		
<i>Psychische stoornissen</i>					
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angstgevoelens Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Suïcidale gedachten ⁵ Slaapstoornissen Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie	Suïcidaal gedrag ^{5,6,7} Manie ⁶ Hallucinaties Agressie en boosheid ^{4,6}		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>					
Hoofdpijn Slaperigheid	Duizeligheid Lethargie Tremor Paresthesie	Myoclonus Athisie ⁶ Nervositeit Stoornis in oplettendheid Dyskinesie Restless legs syndroom Verminderde smaak Slechte kwaliteit van slaap	Serotonine syndroom ⁶ Convulsies ^{1,6} Psychomoto- rische rusteloosheid ⁶ Extrapyramidale symptomen ⁶		
<i>Oogaandoeningen</i>					
	Vertroebeld zicht	Mydriasis Visuele stoornissen	Glaucoom		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>					

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Onbekend
	Tinnitus ¹	Duizeligheid Oorpijn			
<i>Hartaandoeningen</i>					
	Palpitaties	Tachycardie Supraventriculaire aritmie hoofdzakelijk			Stresscardiomyopathie (takotsubocardiomyopathie)
<i>Bloedvataandoeningen</i>					
	Bloeddrukverhoging ³ Blozen	Flauwvallen ² Hypertensie ^{3,7} Orthostatische hypotensie ² Perifere kou	Hypertensieve crisis ^{3,6}		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>					
	Geeuwen	Strak gevoel bij de keel Neusbloedingen	Interstitiële longziekte ¹⁰ eosinofiele pneumonie ⁶		
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>					
Misselijkheid Droge mond	Obstipatie Diarree Buikpijn Overgeven Dyspepsie Flatulentie	Maagdarmbloedingen ⁷ Gastro-enteritis Oprisping Gastritis Dysfagie	Stomatitis Bloed in ontlasting Ademgeur Microscopische colitis ⁹		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					
		Hepatitis ³ Verhoogde leverenzymen (ALT,AST, alkaline fosfatase) Acute leverbeschadiging	Leverfalen ⁶ Geelzucht ⁶		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Onbekend
	Overmatig zweeten Huiduitslag	Nachtelijk zweet Urticaria Contactdermatitis Koudzweet Fotosensitiviteitreacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken	Stevens-Johnson syndroom ⁶ Angioneurotisch oedeem ⁶	Cutane vasculitis	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>					
	Skeletspier- Pijn Spierspasmus	Spiertijfheid Spiertrekkingen	Trismus		
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>					
	Dysurie Pollakisurie	Urineretentie ⁶ Aarzeling om te plassen Nachtelijk plassen Polyurie Verminderde urinestroom	Abnormale urinegeur		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>					
	Erectiestoornis Ejaculatio stoornis Vertraagde ejaculatie	Gynaecologische bloedingen Menstruatiestoornis Sexuele stoornis Pijn in de testikels	Menopausale symptomen Galactorroe Hyperprolactinemie Postpartumbloedingen ⁶		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>					

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Onbekend
	Vallen ⁸ Vermoeidheid	Pijn op de borst ⁷ Abnormaal gevoel Koud gevoel Dorst Rillingen Malaise Warm gevoel Verstoring van het lopen			
<i>Onderzoeken</i>					
	Gewichtsafname	Gewichtstoename Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed Verhoogd kaliumgehalte in het bloed	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 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.
- 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 ontweningsverschijnselen. 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.

Over 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).

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 routine groep, 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.

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.

d. Pediatriche patiënten

Er zijn in het totaal 509 pediatriche patiënten, in de leeftijd van 7 tot 17 jaar, met depressieve stoornis en 241 pediatriche patiënten, in de leeftijd van 7 tot 17 jaar, met gegeneraliseerde angststoornis met duloxetinebehandeld gedurende klinische studies. De bijwerkingenpalet dat optrad bij kinderen en adolescenten was over het algemeen hetzelfde als bij volwassenen.

Bij 467 pediatriche patiënten die in beginsel in klinische studies zijn gerandomiseerd voor duloxetine hadden een gemiddelde gewichtsafname van 0,1 kg na 10 weken vergeleken met een gemiddelde van 0,9 kg gewichtstoename bij 353 patiënten behandeld met een placebo. Gedurende de opvolgende verlengde periode, van vier tot zes maanden, neigden de patiënten gemiddeld te herstellen in de richting van hun basislijn percentiel, gebaseerd op data van leeftijd- en geslachtsgekoppelde leeftijdgenoten.

Gedurende studies tot 9 maanden werd een afname van 1 % van het lengte percentiel (afname van 2% bij kinderen (7-11 jaar) en een toename van 0,3% bij adolescenten(12-17 jaar)) waargenomen bij pediatriche patiënten behandeld met duloxetine (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 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 temperatuur controle). De luchtwegen dienen te worden vrijgemaakt. Aangeraden wordt de hartfuncties en de vitale functies nauwlettend te controleren en tevens adequate symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen. Indien dit spoedig na inslikken wordt uitgevoerd of bij symptomatische patiënten kan maagspoeling zijn aangewezen. Om de absorptie te beperken kan geactiveerde kool worden gebruikt. Duloxetine heeft een groot verdelingsvolume en het is onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese, hemoperfusie en wisselperfusie van nut zullen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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. 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 pijnmodel. Het pijnremmend

vermogen van duloxetine wordt verondersteld een resultaat te zijn van versterking van de afdalende remmende pijnbanen in het centraal zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Depressieve stoornis: duloxetine werd onderzocht in een klinisch programma met

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

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

In een onderzoek naar terugvalpreventie werden patiënten die reageerden op 12 weken van acute behandeling met open label 60 mg eenmaal daags duloxetine gerandomiseerd ingedeeld bij ofwel 60 mg eenmaal daags duloxetine ofwel placebo gedurende nog eens 6 maanden. Duloxetine 60 mg eenmaal daags vertoonde een statistisch significante superioriteit in vergelijking met placebo ($p = 0,004$) wat betreft het primaire eindpunt, de preventie van terugval van depressie, zoals gemeten aan de hand van de tijdsduur tot terugval. De incidentie van terugval tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde follow-up fase was 17 % en 29 % voor respectievelijk duloxetine en placebo.

Gedurende 52 weken placebogecontroleerde dubbelblinde behandeling hadden met duloxetinebehandelde patiënten met terugkerende depressieve stoornis een langere symptoomvrije periode ($p < 0,001$) vergeleken met patiënten, gerandomiseerd op placebo. Alle patiënten hadden eerder tijdens openlabel duloxetinebehandeling (28 tot 34 weken) gerespondeerd op duloxetine bij een dosering van 60 tot 120 mg/dag. Gedurende de 52 weken placebogecontroleerde dubbelblinde behandelingsfase ervoeren 14,4% van de met duloxetinebehandelde patiënten en 33,1% van de met placebobebehandelde patiënten een terugkeer van hun depressieve symptomen ($p < 0,001$).

Het effect van duloxetine 60 mg eenmaal daags in oudere depressieve patiënten (≥ 65 jaar) was speciaal onderzocht in een studie die een statistisch significant verschil in reductie van de HAM-D17 score liet zien voor duloxetinebehandelde patiënten in vergelijking met placebo. Verdraagzaamheid van Duloxetine 60 mg eenmaal daags in oudere patiënten was vergelijkbaar met, zoals waargenomen bij,

jonge volwassenen. Echter, gegevens van oudere patiënten die blootgesteld zijn aan de maximale dosering (120 mg per dag) zijn beperkt, waardoor voorzichtigheid is geboden bij behandeling van deze populatie.

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

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

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

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

Diabetische perifere neuropathische pijn: De werkzaamheid van duloxetine bij de behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn is vastgesteld in twee gerandomiseerde, 12 weken durende dubbelblinde, placebo vaste dosering gecontroleerde studies bij volwassenen (22 tot 88 jaar) met diabetische neuropathische pijn voor de duur van tenminste 6 maanden. Patiënten gediagnosticeerd met criteria voor depressieve episoden mochten niet deelnemen aan de hiervoor genoemde studies. De primaire uitkomstmaat was het wekelijks gemiddelde van de gemiddelde pijn gedurende 24 uur. De pijn werd verzameld door de patiënt in een dagboekje via een 11-punts Likert schaal.

In beide studies werd voor duloxetine 60 mg eenmaal daags en 60 mg tweemaal daags een significante pijnreductie waargenomen ten opzichte van placebo. Dit effect was bij sommige patiënten al aanwezig in de eerste week van behandeling. Het verschil in gemiddelde verbetering tussen de twee actieve behandelarmen was niet significant. Pijnreductie van tenminste 30 % werd gerapporteerd bij ongeveer 65 % van de duloxetinebehandelde patiënten, en bij 40 % in de placeboarm. Corresponderende getallen voor tenminste 50 % pijnreductie zijn respectievelijk 50 % en 26 %. Klinische respons (50 % of meer verbetering in pijn) werd geanalyseerd overeenkomstig of slaperigheid wel of niet optrad bij de patiënt gedurende de behandeling. Bij patiënten waarbij geen slaperigheid optrad was de klinische respons 47 % bij de met duloxetinebehandelde patiënten en 27 % bij patiënten met placebobehandeling. Klinisch respons bij patiënten waarbij slaperigheid optrad werd waargenomen bij 60 % in duloxetinebehandelde patiënten en bij 30 % in de placebobehandelde patiënten. Bij patiënten bij wie binnen 60 dagen behandeling geen pijnreductie van 30 % werd waargenomen was het onwaarschijnlijk deze pijngrensreductie te bereiken gedurende vervolgbehandeling.

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

Pediatrische patiënten

Duloxetine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 7 jaar.

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle klinische studies uitgevoerd met 800 pediatrische patiënten van 7 – 17 jaar met een depressieve stoornis (zie rubriek 4.2). Deze twee studies omvatten een 10 wekendurende 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 vervolgbehandelingsperiode. In deze studie werd een regime met flexibele doses gehanteerd, wat een langzame dosisverhoging van 30 mg eenmaal per dag tot een hogere dosis (maximaal 120 mg eenmaal per dag) mogelijk maakte. Behandeling met duloxetine liet na 10 weken een statistisch 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 voordeel/risico-ratio in deze leeftijdsgroep is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.2 en 4.8).

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

Pediatrie 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 pediatrie patiënten met depressieve stoornis, diabetische neuropathische pijn en gegeneraliseerd angststoornis. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie 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 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 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.

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 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 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)

Natriumlaurylsulfaat,

Carmoisine (E122)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PE/PVDC-Al transparante blisterverpakkingen: 2 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

PVC/PE/PVDC-Al transparante blisterverpakkingen of PA/Al/PVC-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 116619

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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