

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Sandoz 30 mg, harde maagsapresistente capsules
Duloxetine Sandoz 60 mg, harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Duloxetine Sandoz 30 mg:

Elke maagsapresistent capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke maagsapresistent capsule bevat 1,85 mg lactose (als monohydraat) en 0,167 mg Allurarood AC (E129).

Duloxetine Sandoz 60 mg:

Elke maagsapresistent capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke maagsapresistent capsule bevat 0,152 mg Zonnegeel FCF (E110), 3,7 mg lactose (als monohydraat) en 0,390 mg Allurarood AC (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Duloxetine Sandoz 30 mg

Ondoorzichtige witte romp met het opschrift '30' en een ondoorzichtig donkerblauw kapje; de capsule bevat 4 witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten.
Capsulemaat: Ongeveer 18 mm.

Duloxetine Sandoz 60 mg

Geelgroene romp met het opschrift '60' en een ondoorzichtig donkerblauw kapje; de capsule bevat 8 witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten.
Capsulemaat: Ongeveer 24 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van depressieve stoornis.
Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn.
Behandeling van generaliseerde angststoornis.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Depressieve stoornis

De startdosis en aanbevolen onderhoudsdosis is 60 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. Doseringen hoger dan 60 mg eenmaal daags, tot een maximale dosis van 120 mg per dag, zijn in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid. Er is echter geen klinisch bewijs dat patiënten die niet reageren op de aanbevolen startdosis, baat zouden kunnen hebben bij optitreren van de dosis.

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

Na consolidatie van de antidepressieve respons wordt aanbevolen de behandeling gedurende een aantal maanden voort te zetten om terugval te voorkomen. Bij patiënten met respons op duloxetine en met een geschiedenis van herhaalde episoden van depressie kan een verdere langetermijnbehandeling met een dosis van 60 tot 120 mg/dag overwogen worden.

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen startdosis bij patiënten met gegeneraliseerde angststoornis is 30 mg eenmaal daags, met of zonder voedsel. Bij patiënten met onvoldoende respons dient de dosis te worden verhoogd tot 60 mg, wat de gebruikelijke onderhoudsdosis is bij de meeste patiënten.

Bij patiënten met comorbide depressieve stoornis is de start- en onderhoudsdosis 60 mg eenmaal daags (zie ook doseringsadvies hierboven).

Doses tot 120 mg per dag zijn effectief gebleken en zijn in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid. Voor patiënten met onvoldoende respons op 60 mg kan daarom verhoging tot 90 mg of 120 mg worden overwogen. Verhoging van de dosis dient op basis van klinische respons en verdraagbaarheid te geschieden.

Na consolidatie van de respons wordt aanbevolen de behandeling gedurende een aantal maanden voort te zetten om terugval te voorkomen.

Diabetische perifere neuropathische pijn

De startdosis en aanbevolen onderhoudsdosis is dagelijks 60 mg, met of zonder voedsel. Doseringen hoger dan 60 mg eenmaal daags, tot een maximale dosis van 120 mg per dag toegediend in gelijk verdeelde doses, zijn in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid. De plasmaconcentratie van duloxetine vertoont grote interindividuele variabiliteit (zie rubriek 5.2). Om die reden kunnen sommige patiënten die onvoldoende reageren op 60 mg, baat hebben bij een hogere dosis.

De respons op de behandeling dient na 2 maanden te worden geëvalueerd. Bij patiënten met een inadequate initiële respons is een additionele respons na deze periode onwaarschijnlijk. Het therapeutische voordeel dient regelmatig (ten minste iedere drie maanden) opnieuw te worden beoordeeld (zie rubriek 5.1).

Stopzetting van behandeling

Plotseling stopzetten dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met duloxetine dient de dosis over een periode van ten minste 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 te tolereren symptomen optreden na een verlaging van de dosis 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 dosis, maar in een langzamer tempo.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

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

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

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

Pediatische patiënten

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

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij pediatische patiënten van 7-17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn zijn niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Stopzetting van behandeling

Plotseling stopzetten dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met duloxetine 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.

Gelijktijdig gebruik van duloxetine met niet-selectieve, irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Een leveraandoening die leidt tot een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Manie en convulsies

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

Mydriasis

Mydriasis is gemeld in samenhang met duloxetine. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer duloxetine wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of aan degenen met een risico op acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Bloeddruk en hartslag

Duloxetine kan bij bepaalde patiënten gepaard gaan met een verhoging van de bloeddruk en klinisch significante hypertensie. Dit kan een gevolg zijn van het noradrenerge effect van duloxetine. Gevallen van hypertensieve crisis zijn gerapporteerd met duloxetine, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Daarom wordt bij patiënten met bekende hypertensie en/of andere hartziekte controle van de bloeddruk aanbevolen, vooral gedurende de eerste maand van de behandeling. Duloxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten bij wie de conditie zou kunnen verslechteren door een versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer duloxetine wordt gebruikt gelijktijdig met geneesmiddelen die het metabolisme ervan kunnen verstoren (zie rubriek 4.5). Voor patiënten die een blijvende stijging van de bloeddruk ervaren tijdens gebruik van duloxetine, dient ofwel dosisverlaging ofwel geleidelijk staken van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met hypertensie die niet onder controle is, dient duloxetine niet gestart te worden (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis

Verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine komen voor bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die hemodialyse ondergaan (creatinineklaring <30 ml/min). Voor patiënten met

ernstige nierfunctiestoornis, zie rubriek 4.3. Zie rubriek 4.2 voor informatie over patiënten met lichte of matige nierdisfunctie.

Serotoninesyndroom

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

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

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

Sint-Janskruid

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

Seksuele disfunctie

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

Suïcide

Depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis: Depressie staat in verband met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfbeschadiging en suïcide (suïcidegerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Aangezien er mogelijk geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken of langer van de behandeling, dient nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide kan toenemen in de vroege stadia van herstel.

Andere psychiatrische stoornissen waarvoor duloxetine wordt voorgeschreven, kunnen ook gepaard gaan met een verhoogd risico op suïcidegerelateerde voorvallen. Deze stoornissen kunnen bovendien samengaan met depressieve stoornissen. Dezelfde voorzorgen als bij de behandeling van patiënten met depressieve stoornissen dienen dan ook te worden getroffen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Patiënten met een geschiedenis van suïcidegerelateerde voorvallen en diegenen die een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen voorafgaand aan de start van een behandeling, hebben een groter risico op suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en moeten gedurende de behandeling

zorgvuldig gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een verhoogd risico op suïcidaal gedrag zien met antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

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).

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

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

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Bloedingen

Bij selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine/noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), waaronder duloxetine, is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals ecchymoses, purpura en gastro-intestinale bloedingen. Duloxetine kan het risico op post-partumbloedingen verhogen (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijvoorbeeld NSAID's of acetylsalicylzuur) en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is gerapporteerd bij toediening van duloxetine, waaronder gevallen met een serumnatrium lager dan 110 mmol/l. Hyponatriëmie kan worden veroorzaakt door het syndroom van incorrecte secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH). De meeste gevallen kwamen voor bij oudere patiënten, in het bijzonder wanneer zij tegelijk een recente geschiedenis van een verstoorde vloeistofbalans hadden of predisponerende factoren daarvoor. 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 klinisch onderzoek werden bijwerkingen na abrupt stopzetten van de behandeling waargenomen bij 45% van de patiënten behandeld met duloxetine en bij 23% van de patiënten behandeld met placebo. De kans op onthoudingsverschijnselen bij behandeling met SSRI's en SNRI's kan afhankelijk zijn van verschillende factoren waaronder de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid van dosisreductie. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn de symptomen licht tot matig van aard, maar bij sommige patiënten kan de intensiteit ernstig zijn. Normaal gesproken treden ze op in de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, er zijn echter zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis vergeten waren. Over het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige patiënten langer aanwezig kunnen zijn (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om duloxetine geleidelijk af te bouwen over een periode van ten minste 2 weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van 120 mg duloxetine bij oudere patiënten met depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het behandelen van ouderen met de maximumdosering (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Acathisie / psychomotorische onrust

Het gebruik van duloxetine is gepaard gegaan met het ontwikkelen van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectief onprettige of verontrustende rusteloosheid en de behoefte om te bewegen, vaak vergezeld van onvermogen om stil te zitten of stil te staan. Dit gebeurt meestal binnen de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan verhogen van de dosering schadelijk zijn.

Geneesmiddelen die duloxetine bevatten

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

Hepatitis/verhoogde leverenzymen

Gevallen van leverbeschadiging, waaronder ernstige verhogingen van leverenzymen (>10 maal de normale bovengrens), hepatitis en geelzucht, zijn gerapporteerd met duloxetine (zie rubriek 4.8). De meeste gevallen vonden plaats tijdens de eerste maanden van behandeling. Het patroon van leverbeschadiging was voornamelijk hepatocellulair. Duloxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen geassocieerd met leverbeschadiging.

Duloxetine Sandoz 30 mg en 60 mg harde maagsapresistente capsules bevatten lactose, Allurarood AC (E129), natrium en Zonnegeel FCF (E110).

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

Dit geneesmiddel bevat Allurarood AC (E129), dat allergische reacties kan veroorzaken.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Duloxetine Sandoz 60 mg maagsapresistente harde capsules:

Dit geneesmiddel bevat Zonnegeel FCF (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient duloxetine niet te worden gebruikt in combinatie met niet-selectieve, irreversibele monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen minimaal 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met een MAO-remmer. Op basis van de halfwaardetijd van duloxetine moet na het stopzetten van duloxetine ten minste 5 dagen worden gewacht voordat met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.3).

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

CYP1A2-remmers

Omdat CYP1A2 bij het metabolisme van duloxetine is betrokken, zal gelijktijdig gebruik van duloxetine en sterke CYP1A2-remmers waarschijnlijk resulteren in hogere concentraties duloxetine. Fluvoxamine (100 mg eenmaal daags), een krachtige CYP1A2-remmer, verlaagde de schijnbare plasmaklaring van duloxetine met ongeveer 77% en verhoogde de AUC_{0-t} met een factor 6. Daarom dient duloxetine niet te worden toegediend in combinatie met krachtige CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die een effect uitoefenen op het CZS

Het risico van het gebruik van duloxetine in combinatie met andere geneesmiddelen die een effect uitoefenen op het CZS is niet systematisch onderzocht, behalve in de gevallen beschreven in deze rubriek. Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd wanneer duloxetine wordt gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen of stoffen, waaronder alcohol en sedativa (bijvoorbeeld benzodiazepinen, morfinomimetica, antipsychotica, fenobarbital, sederende antihistaminica).

Serotonerge middelen

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het serotoninesyndroom bij patiënten die SSRI's/SNRI's gelijktijdig gebruikten met serotonerge middelen. Voorzichtigheid is geboden als duloxetine tegelijk wordt gebruikt met serotonerge middelen zoals SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva zoals clomipramine of amitriptyline, MAO-remmers zoals moclobemide of linezolid, Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) of triptanen, tramadol, pethidine en tryptofaan (zie rubriek 4.4).

Effect van duloxetine op andere geneesmiddelen

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

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2D6: Duloxetine is een matige remmer van CYP2D6. Wanneer duloxetine werd toegediend in een dosis van 60 mg tweemaal daags met een enkele dosis desipramine, een CYP2D6-substraat, nam de AUC van desipramine toe met een factor 3. 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-hydroxymetabool hiervan en er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als duloxetine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (risperidon, tricyclische antidepressiva [TCA's] zoals nortriptyline, amitriptyline en imipramine), met name als deze een smalle therapeutische breedte hebben (zoals flecaïne, propafenon en metoprolol).

Orale anticonceptiva en andere steroïden: Uit de resultaten van *in vitro*-onderzoeken blijkt dat duloxetine de katalytische activiteit van CYP3A niet induceert. Er zijn geen specifieke *in vivo* interactiestudies met geneesmiddelen uitgevoerd.

Anticoagulantia en trombocytenuitremmers: Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gecombineerd met orale anticoagulantia of trombocytenuitremmers wegens een potentieel verhoogd risico op bloedingen toe te schrijven aan een farmacodynamische interactie. Verder zijn er toenames in INR-waarden gerapporteerd wanneer duloxetine gelijktijdig werd toegediend aan met warfarine behandelde patiënten. Gelijktijdige toediening van duloxetine met warfarine in steady-statetoestand bij gezonde vrijwilligers als onderdeel van een klinisch farmacologische studie, resulteerde echter niet in een klinisch significante verandering van de INR ten opzichte van de uitgangswaarde, noch van de farmacokinetiek van R- of S-warfarine.

Effecten van andere geneesmiddelen op duloxetine

Antacida en H₂-antagonisten: Gelijktijdige toediening van duloxetine 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 onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij systemische blootstellingsniveaus (AUC) van duloxetine die lager waren dan de maximale klinische blootstelling (zie rubriek 5.3).

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

In het onderzoek in de EU werd blootstelling van de moeder aan duloxetine laat in de zwangerschap (op enig moment vanaf 20 weken van de zwangerschapsduur tot aan de bevalling) in verband gebracht met een verhoogd risico op een vroeggeboorte (minder dan tweemaal verhoogd, overeenkomende met

ongeveer 6 additionele vroeggeboortes per 100 vrouwen die laat in de zwangerschap met duloxetine werden behandeld). De meerderheid van de vroeggeboortes trad op tussen 35 en 36 weken van de zwangerschap. Dit verband werd niet waargenomen in de studie in de Verenigde Staten.

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

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap, de kans op persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Hoewel er geen studies gedaan zijn naar de relatie tussen PPHN en behandeling met SNRI's, kan dit mogelijke risico, het betrokken werkingsmechanisme (remming van de serotonineheropname) in aanmerking genomen, bij duloxetine niet worden uitgesloten.

Net als bij andere serotonerge geneesmiddelen kunnen onthoudingsverschijnselen voorkomen bij de pasgeborene na gebruik van duloxetine door de moeder vlak voor de bevalling. Onthoudingsverschijnselen waargenomen bij duloxetine kunnen onder andere zijn hypotonie, tremor, nervositeit, moeilijkheden bij het eten, ademnood en convulsies. De meeste gevallen traden op ofwel bij de geboorte ofwel binnen een paar dagen daarna.

Duloxetine dient tijdens de zwangerschap alleen 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 moedermelk, gebaseerd op een onderzoek bij 6 lacterende patiënten die geen borstvoeding gaven aan hun kind. De geschatte dagelijkse dosis voor het kind op een mg/kg basis is ongeveer 0,14% van de dosis van de moeder (zie rubriek 5.2). Aangezien de veiligheid van duloxetine bij kinderen niet is vastgesteld, wordt het gebruik van duloxetine tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met duloxetine waren misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, slaperigheid, en duizeligheid. De meeste vaak voorkomende bijwerkingen

waren echter licht tot matig, traden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en verdwenen meestal, ook al werd de behandeling voortgezet.

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

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

Tabel 1: Bijwerkingen

Geschatte frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				
		Laryngitis		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
			Anafylactische reactie Overgevoelighedsstoornis	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				
			Hypothyreoïdie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Verminderde eetlust	Hyperglykemie (vooral gerapporteerd bij diabetische patiënten)	Dehydratie Hyponatriëmie SIADH ⁶	
<i>Psychische stoornissen</i>				
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angstgevoelens Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Suïcidale gedachten ^{5,7} Slaapstoornissen Bruxisme Desoriëntatie Apathie	Suïcidaal gedrag ^{5,7} Manie Hallucinaties Agressie en boosheid ⁴	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn Slaperigheid	Duizeligheid Lethargie Tremor Paresthesie	Myoclonie Acathisie ⁷ Nervositeit Aandachtsstoornis Dysgeusie Dyskinesie Restless legs	Serotonine-syndroom ⁶ Convulsie ¹ Psychomotorische onrust ⁶ Extrapiramidale symptomen ⁶	

		syndroom Slechte kwaliteit van slaap		
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zien	Mydriasis Visuele stoornissen	Glaucoom	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Oorpijn		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpitaties	Tachycardie Supra- ventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren		
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Bloeddrukver- hoging 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 in de keel Epistaxis	Interstitiële longziekte ⁹ Eosinofiele pneumonie ⁶	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Misselijkheid Droge mond	Obstipatie Diarree Buikpijn Braken Dyspepsie Flatulentie	Maagdarm- bloedingen ⁷ Gastro-enteritis Eructatie Gastritis Dysfagie	Stomatitis Bloed in de ontlasting Ademgeur Microscopische colitis ⁹	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
		Hepatitis ³ Verhoogde leverenzymen (ALAT, ASAT, alkaline fosfatase) Acute lever- beschadiging	Leverfalen ⁶ Geelzucht ⁶	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				

	Overmatig zweeten Huiduitslag	Nachtelijk zweeten Urticaria Contact-dermatitis Koud zweet Fotosensibiliteitsreacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken	Stevens-Johnson-syndroom ⁶ Angioneurotisch oedeem ⁶	Cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Skeletspierpijn Spierspasmen	Spierstijfheid Spiertrekkingen	Trismus	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
	Dysurie Pollakisurie	Urineretentie Onregelmatige urinestroom Nachtelijk plassen Polyurie Verminderde urinestroom	Abnormale urinegeur	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Erectiele disfunctie Ejaculatiestoornis Vertraagde ejaculatie	Gynaecologische bloedingen Menstruatiestoornis Seksuele disfunctie Pijn aan de testikels	Menopauzale symptomen Galactorroe Hyperprolactinemie Post-partumbloedingen ⁶	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
	Vallen ⁸ Vermoeidheid	Pijn op de borst ⁷ Abnormaal gevoel Het koud hebben Dorst Rillingen Malaise Het warm hebben Abnormale gang		
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewichts-afname	Gewichtstoename Verhoogd creatinefosfo-	Bloedcholesterol verhoogd	

		kinase 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 syncope zijn met name gemeld aan het begin van de behandeling.

³ Zie rubriek 4.4.

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

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

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

⁷ Niet statistisch significant verschillend van placebo.

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

⁹ Geschatte frequentie gebaseerd op alle klinische onderzoeksdata.

¹⁰ Geschatte frequentie op basis van placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoppen met duloxetine (met name abrupt stoppen) leidt vaak tot onthoudingsverschijnselen.

Duizeligheid, gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie of sensaties als een elektrische schok, in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en heftige dromen), vermoeidheid, slaperigheid, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, hoofdpijn, myalgie, prikkelbaarheid, diarree, hyperhydrosis en duizeligheid zijn de meest gemelde reacties.

In het algemeen geldt voor SSRI's en SNRI's dat deze symptomen licht tot matig en zelfbeperkend zijn, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig en/of langdurig zijn. Daarom wordt geadviseerd om, wanneer duloxetinebehandeling 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 durende acute fase van drie klinische studies met duloxetine bij patiënten met diabetische neuropathische pijn werden kleine maar statistisch significante verhogingen waargenomen van de nuchtere bloedglucose bij patiënten behandeld met duloxetine. HbA1c was stabiel bij zowel de duloxetinebehandelde als de placebobebehandelde patiënten. In de verlengingsfase, die tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA1c in zowel de duloxetine- als de standaardgroep, maar de gemiddelde toename was 0,3% groter in de duloxetinebehandelde groep. Er was ook een kleine toename van de nuchtere bloedglucose en het totale cholesterol in de duloxetinebehandelde groep terwijl deze labwaarden een kleine daling lieten zien in de standaardgroep.

Het hartslaggecorrigeerde QT-interval bij met duloxetine behandelde patiënten verschilde niet van dat bij met placebo behandelde patiënten. Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen voor QT-, PR-, QRS- of QTcB-metingen tussen met duloxetine en met placebo behandelde patiënten.

Pediatrische patiënten

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

In totaal 467 pediatrische patiënten, in klinische onderzoeken in het begin gerandomiseerd op duloxetine, verloren gemiddeld 0,1 kg gewicht in 10 weken, vergeleken met een gemiddelde toename van 0,9 kg bij 353 placebobehandelde patiënten. Vervolgens neigden de patiënten over de verlengingsperiode van 4 tot 6 maanden gemiddeld naar herstel naar hun te verwachten uitgangsgewichtspercentiel; dit percentiel was gebaseerd op bevolkingsgegevens van kinderen en jongeren die wat betreft leeftijd en geslacht gelijk waren.

Bij met duloxetine behandelde pediatrische patiënten werd in onderzoeken tot 9 maanden een totale gemiddelde afname van 1% in lengtepercentiel waargenomen (een afname van 2% bij kinderen van 7-11 jaar en een toename van 0,3% bij jongeren van 12-17 jaar) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Gevallen van overdosering, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn gemeld bij duloxetinedoses van 5400 mg. In enkele gevallen was dit fataal, vooral bij gecombineerde overdoseringen, maar ook met enkel duloxetine bij een dosis van ongeveer 1000 mg. Tekenen en symptomen van overdosering (alleen duloxetine of in combinatie met andere geneesmiddelen) zijn slaperigheid, coma, serotoninesyndroom, toevallen, braken en tachycardie.

Er is geen specifiek antidotum tegen duloxetine bekend, maar indien het serotoninesyndroom optreedt, kan specifieke behandeling overwogen worden (zoals met cyproheptadine en/of temperatuurregulering). De luchtwegen dienen te worden vrijgemaakt. Aangeraden wordt de hartfunctie en de vitale functies nauwlettend te controleren en tevens adequate symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen. Maagspoeling kan geïndiceerd zijn indien dit spoedig na inslikken wordt uitgevoerd of bij symptomatische patiënten. Om de absorptie te beperken kan geactiveerde kool worden gebruikt. Duloxetine heeft een groot verdelingsvolume en het is onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese, hemoperfusie en wisselperfusie van nut zullen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antidepressiva. ATC-code: N06AX21.

Werkingsmechanisme

Duloxetine is een gecombineerde serotonine (5-HT)- en noradrenaline (NA)-heropnameremmer. Het remt de heropname van dopamine in zwakke mate en heeft geen significante affiniteit voor histaminerge, dopaminerge, cholinerge en adrenerge receptoren. Duloxetine verhoogt op dosisafhankelijke wijze de extracellulaire spiegels van serotonine en noradrenaline in verscheidene hersengebieden bij dieren.

Farmacodynamische effecten

Duloxetine normaliseerde de pijndrempel in verscheidende preklinische modellen van neuropathische en ontstekingspijn en het verminderde pijngedrag in een persistent-pijnmodel. Het pijnremmende vermogen van duloxetine is waarschijnlijk een resultaat van versterking van de afdalende remmende pijnbanen in het centraal zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Depressieve stoornis:

Duloxetine is onderzocht in een klinisch programma met 3.158 patiënten (blootstelling van 1.285 patiëntjaren) die beantwoordden aan de DSM-IV-criteria voor depressie. De werkzaamheid van duloxetine bij de aanbevolen dosis van 60 mg eenmaal daags is aangetoond in drie van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, acute onderzoeken met vaste dosis bij volwassen poliklinische patiënten met depressieve stoornis. De werkzaamheid van duloxetine is aangetoond bij dagdoses tussen 60 en 120 mg in een totaal van vijf van 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, gemeten als 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 een 12 weken durende acute behandeling met open label 60 mg duloxetine eenmaal daags gerandomiseerd ingedeeld bij ofwel 60 mg duloxetine eenmaal daags 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 in depressie, gemeten als tijd tot terugval. De incidentie van terugval tijdens de 6 maanden durende dubbelblinde follow-up fase was 17% en 29% voor respectievelijk duloxetine en placebo.

Gedurende 52 weken placebogecontroleerde dubbelblinde behandeling hadden met duloxetine behandelde patiënten met terugkerende depressieve stoornis een langere symptoomvrije periode ($p<0,001$) vergeleken met patiënten gerandomiseerd op placebo. Alle patiënten hadden eerder tijdens open-label duloxetinebehandeling (28 tot 34 weken) gereageerd op duloxetine in een dosis van 60 tot 120 mg/dag. Gedurende de 52 weken durende placebogecontroleerde dubbelblinde behandelingsfase ervoeren 14,4% van de met duloxetine behandelde patiënten en 33,1% van de met placebo behandelde patiënten een terugkeer van hun depressieve symptomen ($p<0,001$).

Het effect van duloxetine 60 mg eenmaal daags in oudere depressieve patiënten (≥ 65 jaar) is specifiek onderzocht in een studie die een statistisch significant verschil in reductie van de HAM-D17 score liet zien voor met duloxetine behandelde patiënten in vergelijking met placebo. De verdraagbaarheid van duloxetine 60 mg eenmaal daags bij oudere patiënten was vergelijkbaar met die waargenomen bij jongere volwassenen. De gegevens over oudere patiënten die blootgesteld werden aan de maximale dosering (120 mg per dag) zijn echter beperkt, zodat voorzichtigheid geboden is bij behandeling van deze populatie.

Gegeneraliseerde angststoornis:

Duloxetine vertoonde een statistisch significante superioriteit ten opzichte van placebo in vijf van vijf studies, waarvan er vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde acute studies waren 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 reageerden 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 tijd tot terugval. De incidentie van terugval tijdens de 6 maanden durende 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 is geëvalueerd in een studie die een statistisch significante verbetering aantoonde in de HAM-A totaalscore voor patiënten behandeld met duloxetine vergeleken met patiënten behandeld met placebo. De werkzaamheid en veiligheid van duloxetine 30-120 mg eenmaal 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 daarom 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, placebogecontroleerde studies met vaste dosis bij volwassenen (22 tot 88 jaar) die ten minste 6 maanden diabetische neuropathische pijn hadden. Patiënten met diagnostische criteria voor depressieve stoornis mochten niet deelnemen aan deze studies. De primaire uitkomstmaat was het wekelijks gemiddelde van de gemiddelde pijn gedurende 24 uur. De scores werden door de patiënt in een dagboekje genoteerd op een 11-punts Likert schaal.

In beide studies gaf duloxetine 60 mg eenmaal daags en 60 mg tweemaal daags een significante pijnreductie 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 ten minste 30% werd gerapporteerd door ongeveer 65% van de duloxetinebehandelde patiënten en 40% van de placebopatiënten. De overeenkomstige getallen voor ten minste 50% pijnreductie waren respectievelijk 50% en 26%. De klinische respons (50% of meer verbetering van de pijn) werd geanalyseerd op basis van het wel of niet optreden van slaperigheid bij de patiënt gedurende de behandeling. Bij patiënten bij wie geen slaperigheid optrad, werd bij 47% van de met duloxetine behandelde patiënten en 27% van de patiënten met placebobehandeling klinische respons gezien. Bij patiënten bij wie slaperigheid optrad, werd klinische respons waargenomen bij 60% van de met duloxetine behandelde patiënten en bij 30% van de met placebo behandelde patiënten. Patiënten bij wie binnen 60 dagen behandeling geen pijnreductie van 30% werd waargenomen, zouden dit niveau waarschijnlijk ook niet bereiken gedurende vervolgbehandeling.

In een langetermijn ongecontroleerde open-label studie bleef bij patiënten die reageerden op 8 weken acute behandeling met eenmaal daags duloxetine 60 mg, de pijnreductie nog 6 maanden gehandhaafd, gemeten als verandering op het punt gemiddelde pijn over 24 uur op de Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrische patiënten

Duloxetine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 7 jaar.

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle klinische studies uitgevoerd met 800 pediatrische patiënten van 7-17 jaar met een depressieve stoornis (zie rubriek 4.2). Deze twee studies omvatten een 10 weken durende acute fase met placebo en actieve (fluoxetine) controle, gevolgd door een periode van 6 maanden van actief 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). Stoppen vanwege bijwerkingen kwam vaker voor bij patiënten die duloxetine namen dan bij patiënten 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 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 tijdens het gebruik van duloxetine.

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek is uitgevoerd bij 272 patiënten van 7-17 jaar met gegeneraliseerde angststoornis. De studie omvatte een 10 weken durende placebogecontroleerde acute fase, gevolgd door een 18 weken durende vervolghandelingsperiode. In deze studie werd een regime met flexibele doses gehanteerd, wat een langzame dosisverhoging van 30 mg eenmaal per dag naar hogere doses (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 als 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 geen statistisch significant verschil in stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen tussen de duloxetine- en de placebogroepen gedurende de 10 weken durende acute behandelingsfase. Twee patiënten die na de acute fase werden overgezet van placebo naar duloxetine, ervoeren suïcidaal gedrag tijdens het gebruik van duloxetine in de vervolgfase. Een conclusie ten aanzien van de totale voordeel/risico-ratio in deze leeftijdsgroep is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.2 en 4.8).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met duloxetine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met depressieve stoornis, diabetische neuropathische pijn en gegeneraliseerde angststoornis. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Duloxetine wordt als een enkele enantiomeer toegediend. Duloxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatieve enzymen (CYP1A2 en het polymorfe CYP2D6), gevolgd door conjugatie. De farmacokinetiek van duloxetine varieert sterk tussen proefpersonen (over het algemeen 50-60%), gedeeltelijk vanwege geslacht, leeftijd, wel of niet roken en snel of langzaam metaboliseren van CYP2D6.

Absorptie:

Duloxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en de C_{max} wordt 6 uur na toediening bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van duloxetine varieerde van 32% tot 80% (gemiddeld 50%). Voedsel vertraagt de benodigde tijd om de piekconcentratie te bereiken van 6 tot 10 uur en zorgt voor een marginale afname van de mate van absorptie (circa 11%). Deze veranderingen hebben geen klinische betekenis.

Distributie:

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

Biotransformatie:

Duloxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en de metabolieten worden voornamelijk in urine uitgescheiden. Zowel cytochroom P450-2D6 als 1A2 katalyseert 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 metaboliseerders zijn met betrekking tot CYP2D6, is niet specifiek onderzocht. Beperkte data suggereren dat de plasmaspiegels van duloxetine bij deze patiënten hoger zijn.

Eliminatie:

De eliminatiehalfwaardetijd van duloxetine varieert van 8 tot 17 uur (gemiddeld 12 uur). Na een intraveneuze dosis varieert de plasmaklaring van duloxetine van 22 l/uur tot 46 l/uur (gemiddeld 36 l/uur). Na een orale dosis varieert de schijnbare plasmaklaring van duloxetine van 33 tot 261 l/uur (gemiddeld 101 l/uur).

Speciale patiëntengroepen

Geslacht

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

Leeftijd

Hoewel er farmacokinetische verschillen zijn vastgesteld tussen jongere en oudere vrouwen (≥ 65 jaar) (AUC neemt toe met ongeveer 25% en de halfwaardetijd is ongeveer 25% langer bij ouderen), zijn deze verschillen niet groot genoeg om aanpassingen van de dosis te rechtvaardigen. Als algemene aanbeveling dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer ouderen worden behandeld (zie rubriek 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 wordt gedetecteerd in de moedermelk, en steady-state concentraties in moedermelk zijn ongeveer een vierde van die in plasma. De hoeveelheid duloxetine in moedermelk is ongeveer 7 microgram/dag bij een dosering van 40 mg tweemaal daags. Het geven van borstvoeding had geen invloed op de farmacokinetiek van duloxetine.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van duloxetine bij pediatriese patiënten van 7 tot 17 jaar met depressieve stoornis na orale toediening van 20 tot 120 mg duloxetine eenmaal daags werd gekarakteriseerd door gebruik van populatiemodellenanalyses gebaseerd op gegevens van 3 studies. De door het model voorspelde steady-state plasmaconcentraties van duloxetine bij pediatriese patiënten lagen meestal binnen het concentratiebereik 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, namen de voedselconsumptie en het lichaamsgewicht van het moederdier af, werd de oestrus verstoord, nam het aantal levendgeboren en overlevende jongen af en was sprake van een vertraagde groei van de jongen, bij systemische blootstellingsniveaus waarvan geschat wordt dat die ten hoogste overeenkwamen met de maximale klinische blootstelling (AUC). In een embryotoxiciteitsstudie bij konijnen werd een hogere incidentie van cardiovasculaire en skeletmalformaties waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC). Er werden geen malformaties waargenomen in een andere studie, waarbij een hogere dosis van een ander zout van duloxetine werd getest. In pre-/postnatale toxiciteitsstudies bij de rat leidde duloxetine tot bijwerkingen op het gedrag bij de nakomelingen bij blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC).

Studies bij jonge ratten vertoonden voorbijgaande effecten op neurogedrag, evenals significant verlaagd lichaamsgewicht en voedselinname, leverenzyminductie en hepatocellulaire vorming van

vacuolen bij 45 mg/kg/dag. Het algemene toxiciteitsprofiel van duloxetine bij jonge ratten was gelijk aan dat bij volwassen ratten. Het niveau dat geen bijwerkingen gaf, werd bepaald op 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Gepregelatineerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Povidon K30
Talk
Magnesiumstearaat
Natriumstearylfulmaraat
Hypromellose acetaatsuccinaat
Titaandioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Macrogol 4000

Capsulewand

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Brijlantblauw FCF (E133)
Allurarood AC (E129)

De 60 mg capsules bevatten verder:

Chinolinegeel (E104)
Zonnegeel FCF (E110)

Drukinkt

Schellak glaze
Indigotine aluminiumlak (E132)
Titaandioxide (E171)
Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Houdbaarheid na opening van de fles: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen:

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

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

Fles: 30, 120, 200 harde maagsapresistente capsules.

De verpakkingen van 120 en 200 harde maagsapresistente capsules zijn alleen voor gebruik in het ziekenhuis en bij apotheken die werken met het GeneesmiddelDistributieSysteem.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

Duloxetine Sandoz 30 mg, harde maagsapresistente capsules - RVG 118227

Duloxetine Sandoz 60 mg, harde maagsapresistente capsules - RVG 118228

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 2016

Datum van laatste verlenging: 11 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 14 april 2021.