

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstof: sacharose 8,6 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Ondoorzichtig witte romp met het opschrift '30 mg' en een ondoorzichtig blauw kapje met het opschrift '9543'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Volwassenen

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 (tenminste iedere drie maanden) opnieuw te worden beoordeeld (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten uitsluitend op basis van leeftijd. Voorzichtigheid is echter geboden bij het behandelen van ouderen (zie rubriek 5.2).

Kinderen en adolescenten

Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte of matige nierdisfunctie (creatinineklaring 30 tot 80 ml/min) is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM moet niet worden gebruikt door patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Stopzetting van behandeling

Plotseling stopzetten dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM met niet-selectieve, irreversibele Monoamine-Oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 BOEHRINGER INGELHEIM is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie, dit zou tot een verhoogd risico op hypertensieve crisis bij deze patiënten kunnen leiden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Manie en convulsies

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

Mydriasis

Mydriasis is gemeld in samenhang met duloxetine. Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of aan degenen met een risico van acuut nauwe kamerhoekglaucoom.

Bloeddruk en hartslag

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wordt geassocieerd met een verhoogde bloeddruk en klinisch significante hypertensie bij bepaalde patiënten. Dit kan een gevolg zijn van het noradrenerge effect van duloxetine. Gevallen van hypertensieve crisis zijn gerapporteerd met duloxetine, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Daarom wordt bij patiënten met bekende hypertensie en/of andere hartziekte wordt geëigende controle 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 kunnen verstoren (zie rubriek 4.5). Voor patiënten die een blijvende toename van de bloeddruk ervaren tijdens gebruik van duloxetine dient ofwel dosisverlaging, danwel geleidelijk staken

van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie dient duloxetine niet gestart te worden (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis

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

Gebruik samen met antidepressiva

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in combinatie met antidepressiva. Met name de combinatie met selectieve reversibele MAO-remmers wordt niet aanbevolen.

Sint-janskruid

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

Depressie, suïcidale gedachten en gedragingen

Hoewel DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM niet geïndiceerd is voor de behandeling van depressie, bestaat het actieve bestanddeel (duloxetine) ook als een antidepressivum. Depressie is geassocieerd met risico op suïcidale gedachten, zelf beschadiging en suïcide (suïciderelateerde voorvallen). Het risico blijft bestaan totdat belangrijke remissie optreedt. Aangezien het kan zijn dat er geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken of langer van de behandeling, dient nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is algemene klinische ervaring met alle antidepressieve behandelingen dat patiënten met een geschiedenis van suïciderelateerde voorvallen en diegenen die een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen voorafgaand aan de start van een behandeling een groter risico hebben op suïcidale gedachten of suïcidepogingen gedurende de behandeling zorgvuldig gevolgd moeten worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een klein verhoogd risico zien met antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd met duloxetine bij pediatrie populaties. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 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 adolescenten behandeld met antidepressiva vergeleken met diegenen behandeld met placebo. Indien desalniettemin, op basis van een klinische noodzaak, de beslissing wordt genomen om te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd voor het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken langetermijngegevens over de veiligheid bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Bloedingen

Bij selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonine/noradrenaline heropname remmers (SNRI's) is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals ecchymosen, purpura en gastrointestinale bloedingen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van

anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is zelden gemeld, voornamelijk bij ouderen, wanneer DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wordt toegediend. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie, zoals ouderen, cirrotische- of gedehydrateerde patiënten of patiënten behandeld met diuretica. Hyponatriëmie kan worden veroorzaakt als gevolg van het onvoldoende anti diuretisch hormoon secretie syndroom (SIADH).

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 dosis reductie. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn de 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 in 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 tenminste 2 weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Acathisie / psychomotorische onrust

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

Verhoogde lever enzymen

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 moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen geassocieerd met leverbeschadiging.

Sacharose

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM harde maagsapresistente capsules bevatten sacharose. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sacharose-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers):

Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 BOEHRINGER INGELHEIM tenminste 5 dagen worden gewacht voordat met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.3).

Voor selectieve, reversibele MAO-remmers, zoals moclobemide, is het risico van serotoninesyndroom lager. Gelijktijdig gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM met selectieve, reversibele MAO-remmers wordt echter niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Serotoninesyndroom:

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het serotoninesyndroom bij patiënten die SSRI's (bijv. paroxetine, fluoxetine) gelijktijdig gebruiken met serotonerge geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden als DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM tegelijk wordt gebruikt met serotonerge antidepressiva zoals SSRI's, tricyclische antidepressiva zoals clomipramine of amitriptyline, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), venlafaxine of triptanen, tramadol, pethidine en tryptofaan.

Effect van duloxetine op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP1A2:

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

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2D6: Duloxetine is een matige remmer van CYP2D6. Wanneer duloxetine werd toegediend als een dosis van 60 mg tweemaal daags met een enkele dosis desipramine, een CYP2D6 substraat, was de AUC van desipramine 3 maal zo hoog. Gelijktijdige toediening van duloxetine (40 mg tweemaal daags) verhoogt de 'steady state AUC' van tolterodine (2 mg tweemaal daags) met 71 %, maar heeft geen invloed op de farmacokinetiek van de actieve 5-hydroxymetabool hiervan en er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (risperidon, tricyclische antidepressiva [TCA's] zoals nortriptyline, amitriptyline en imipramine) met name als deze een smalle therapeutische breedte hebben (zoals flecainide, propafenon en metoprolol).

Orale anticonceptiva en andere steroïden:

Uit de resultaten van *in vitro*-onderzoeken blijkt dat duloxetine niet aanzet tot de katalytische activiteit van CYP3A. Er zijn geen specifieke *in vivo* interactiestudies met geneesmiddelen uitgevoerd.

Anticoagulantia en antiplatelet middelen:

Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gecombineerd met orale anticoagulantia of antiplatelet middelen door een potentieel verhoogd risico op bloedingen vanwege een farmacodynamische interactie. Verder zijn er toenames in INR waarden gerapporteerd wanneer duloxetine gelijktijdig werd toegediend aan met warfarine behandelde patiënten. Echter gelijktijdige toediening van duloxetine met warfarine onder steady state voorwaarden bij gezonde vrijwilligers als onderdeel van een klinisch-farmacologische studie, resulteerde niet in een klinisch significante verandering in INR ten opzichte van de uitgangswaarde, noch in de farmacokinetiek van R- of S-warfarine.

Effecten van andere geneesmiddelen op duloxetine

Antacida en H2-antagonisten: Gelijktijdige toediening van duloxetine met aluminium en magnesium bevattende antacida of met famotidine had geen significant effect op de snelheid of mate van

duloxetine-absorptie na orale toediening van een dosis van 40 mg.

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 BOEHRINGER INGELHEIM niet te worden toegediend in combinatie met krachtige CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine (zie rubriek 4.3).

Middelen met CYP1A2-inducerende werking:

Uit farmacokinetische populatieanalyses is gebleken dat rokers bijna 50 % lagere plasmaspiegels van duloxetine hebben dan niet-rokers.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van duloxetine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij systemische blootstellingsniveaus (AUC) van duloxetine die lager waren dan de maximale klinische blootstelling (zie rubriek 5.3).

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Net als bij andere serotonerge geneesmiddelen, kunnen onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de pasgeborene na gebruik van duloxetine door de moeder vlak voor de bevalling. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de potentiële voordelen het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen. Vrouwen moeten 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op het besturen van een auto of het bedienen van machines. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kan geassocieerd worden met sedatie en duizeligheid. Patiënten moeten geïnstrueerd worden dat ze potentieel gevaarlijke taken zoals het besturen van een auto of het bedienen van machines dienen te vermijden indien ze sedatie of duizeligheid ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen gezien uit spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische studies, (samen een totaal van 6828 patiënten, 4199 op duloxetine en 2629 op placebo). De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten met diabetische neuropathische pijn behandeld met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM waren: misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, slaperigheid en duizeligheid.

Tabel 1: Bijwerkingen

Frequentieschatting: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet berekend worden uit de beschikbare data).

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

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Frequentie niet bekend
Onderzoeken					
	Gewichtsafname	Gewichtstoename Verhoogd creatinine fosfokinase	Bloedcholesterol verhoogd		
Hartaandoeningen					
	Palpitaties	Tachycardie Supraventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren			
Zenuwstelselaandoeningen					
Hoofdpijn (14,3 %) Slaperigheid (10,7 %) Duizeligheid (10,2%)	Tremor Paresthesie	Myoclonus Nervositeit Stoornis in oplettenheid Lethargie Verminderde smaak Dyskinesie Restless legs syndroom Slechte kwaliteit van slaap	Convulsies ¹		Serotonine syndroom Extrapiramidale symptomen Acathisie Psychomotorische onrust
Oogaandoeningen					
	Wazig zien	Mydriasis Visuele stoornissen	Glaucoom		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					
	Tinnitus ¹	Duizeling Oorpijn			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
	Geeuwen	Strak gevoel bij de keel Neusbloeding			
Maagdarmsstelselaandoeningen					
Misselijkheid (24,3%) Droge mond (12,8%)	Obstipatie Diarree Overgeven Dyspepsie Flatulentie	Gastro-enteritis Oprispings Gastritis	Stomatitis Ademgeur Bloed in ontlasting		Maagdarmbloedingen
Nier- en urinewegaandoeningen					
		Urine retentie Aarzeling om te plassen Disurie Nachtelijk plassen Polyuria Verminderde urinestroom	Abnormale urinegeur		

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen					
	Overmatig zweten Uitslag	Nachtelijk zweten Urticaria Contactdermitis Koud zweet Fotosensitiviteitreacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken			Angioneurotisch oedeem Stevens-Johnson Syndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					
	Skeletspierpijn Spierstijfheid Spierspasmen	Spiertrekkingen	Trismus		
Endocriene aandoeningen					
			Hypothyroidisme		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					
	Verminderde eetlust	Hyperglykemie (vnl. gerapporteerd bij diabetische patiënten)	Dehydratatie Hyponatriëmie		SIADH
Infecties en parasitaire aandoeningen					
		Laryngitis			
Bloedvataandoeningen					
	Blozen	Flauwvallen ² Orthostatische hypotensie Bloeddrukverhoging Perifere kou			Hypertensieve crisis Hypertensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
	Vermoeidheid Abdominale pijn	Abnormaal gevoel Koud aanvoelen Dorst Rillingen Malaise Warm aanvoelen Verstoring van het lopen			Pijn op de borst
Immuunsysteemaandoeningen					
			Overgevoeligheidsstoornis Anafylactische reactie		

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Frequentie niet bekend
Lever- en galaandoeningen					
		Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, alkaline fosfatase) Hepatitis³ Acute leverbeschadiging			Geelzucht Leverfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
	Erectiele disfunctie	Ejaculatiestoornis Vertraagde ejaculatie Sexuele disfunctie Gynaecologische bloedingen	Menopausale symptomen		
Psychische stoornissen					
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angstgevoelens Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Slaapstoornissen Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie	Manie Hallucinaties Agressie en boosheid⁴		Suïcidale gedachten⁵ Suïcidale gedachten⁵

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)

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen) leidt dit vaak tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inbegrepen verlamming), slaapstoornissen (inbegrepen slapeloosheid en diepe dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor, hoofdpijn, overgevoeligheid, diarree, abnormale zweetafscheiding en duizeligheid zijn de meest gemelde reacties.

In het algemeen geldt voor SSRI's en SNRI's dat deze symptomen mild tot matig en zelfbeperkend zijn, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig en/of langdurig zijn. Daarom wordt geadviseerd om, wanneer duloxetine behandeling niet langer nodig is, geleidelijk aan te stoppen door de dosering langzaam af te bouwen (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

In de 12 weken acute fase van drie klinische studies met duloxetine bij patiënten met diabetische neuropathische pijn, werden kleine maar statistisch significante verhogingen waargenomen van de nuchtere bloedglucose bij patiënten behandeld met duloxetine. HbA_{1c} was stabiel bij zowel de duloxetine behandelde als de placebo behandelde patiënten. In de verlengde fase, welke tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA_{1c} in zowel de duloxetine als de routine groep, maar de gemiddelde toename was 0,3 % groter in de duloxetine behandelde groep. Er was ook een kleine toename van de nuchtere bloedglucose waarde en het totale cholesterol in de duloxetine behandelde groep terwijl deze lab waarden een kleine daling lieten zien in de routine groep.

Er werden elektrocardiogrammen van 528 duloxetine behandelde patiënten en 205 placebo behandelde patiënten met diabetische neuropathische pijn in klinische studies die tot maximaal 13 weken duurden. De gecorrigeerde hartslag QT interval bij duloxetine behandelde patiënten waren niet verschillend dan die bij placebo behandelde patiënten. Er waren geen klinische significante verschillen waargenomen voor QT, PR, QRS of QTcB metingen tussen duloxetine en placebo behandelde patiënten.

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn gemeld bij duloxetine doseringen van bijna 5400 mg. Enkele fatale gevolgen zijn opgetreden, vooral bij gecombineerde overdoseringen maar ook met 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 serotonine syndroom optreedt, kan specifieke behandeling overwogen worden (zoals met cyproheptadine en/of temperatuur controle). De luchtwegen dienen te worden vrijgemaakt. Aangeraden wordt de hartfuncties en de vitale functies nauwlettend te controleren en tevens adequate symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen. Indien dit spoedig na inslikken wordt uitgevoerd of bij symptomatische patiënten kan maagspoeling zijn aangewezen. Om de absorptie te beperken kan geactiveerde kool worden gebruikt. Duloxetine heeft een groot verdelingsvolume en het is onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese, hemoperfusie en wisselperfusie van nut zullen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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.

Duloxetine normaliseert de pijndrempels in verscheidende preklinische neuropathische en ontstekingspijn modellen en het verfijnd pijngedrag in een persistent pijn model. Het pijn remmend vermogen van duloxetine wordt verondersteld een resultaat te zijn van versterking van de afdalende remmende pijnbanen in het centraal zenuwstelsel.

De werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn is vastgesteld in twee gerandomiseerde, 12 weken durende dubbelblinde, placebo vaste dosering gecontroleerde studies in 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 in 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 in ongeveer 65 % van de duloxetine behandelde patiënten, en bij 40 % in de placebo arm. Corresponderende getallen voor tenminste 50 % pijn reductie zijn respectievelijk 50 % en 26 %. Klinisch respons (50 %

of meer verbetering in pijn) werd geanalyseerd overeenkomstig of slaperigheid wel of niet optrad bij de patiënt gedurende de behandeling. Bij patiënten waarbij geen slaperigheid optrad was de klinische respons 47 % in de duloxetine behandelde patiënten en 27 % in patiënten met placebo behandeling. Klinisch respons in patiënten waarbij slaperigheid optrad werd waargenomen bij 60 % in duloxetine behandelde patiënten en bij 30 % in de placebo behandelde patiënten. Patiënten waarbij binnen 60 dagen behandeling geen pijnreductie van 30 % werd waargenomen was het onwaarschijnlijk deze pijngrens reductie te bereiken gedurende vervolg behandeling.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

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.

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

Duloxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en de metabolieten worden voornamelijk in urine uitgescheiden. Zowel cytochroom P450-2D6 als 1A2 katalyseren de vorming van de twee belangrijkste metabolieten glucuronideconjugaat van 4-hydroxyduloxetine en sulfaatconjugaat van 5-hydroxy,6-methoxyduloxetine. Op basis van *in vitro*-onderzoeken worden de circulerende metabolieten van duloxetine als farmacologisch inactief beschouwd. De farmacokinetiek van duloxetine bij patiënten die langzame omzetters zijn met betrekking tot CYP2D6, is niet specifiek onderzocht. Beperkte data suggereren dat de plasmaspiegels van duloxetine bij deze patiënten hoger zijn.

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

Speciale groepen patiënten:

Geslacht:

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

Leeftijd:

Hoewel er farmacokinetische verschillen zijn vastgesteld tussen jongere en oudere vrouwen (≥ 65 jaar) (AUC neemt toe met ongeveer 25 % en de halfwaardetijd is ongeveer 25 % langer bij ouderen) zijn deze verschillen niet groot genoeg om aanpassingen van de dosis te rechtvaardigen. Als algemene aanbeveling, dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer ouderen worden behandeld (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornissen:

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

Leverinsufficiëntie:

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

Moeders die borstvoeding geven:

De eigenschappen van duloxetine zijn bestudeerd bij 6 moeders die borstvoeding gaven 12 weken postpartum. Duloxetine werd gedetecteerd in de moedermelk, en steady-state concentraties in moedermelk zijn ongeveer éénvierde van die in plasma. De hoeveelheid duloxetine in moedermelk is ongeveer 7 microgram/dag bij een dosering van 40 mg tweemaal daags. Het geven van borstvoeding had geen invloed op de farmacokinetiek van duloxetine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Duloxetine was in een standaard serie testen niet genotoxisch en was niet carcinogeen bij ratten. In de carcinogeniteitsstudie bij ratten werden meerkernige cellen gezien in de lever in afwezigheid van andere histopathologische veranderingen. Het onderliggende mechanisme en de klinische relevantie zijn onbekend. Vrouwtjesmuizen die gedurende 2 jaar duloxetine kregen toegediend, hadden alleen bij de hoge dosis (144 mg/kg/dag) een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen, maar aangenomen werd dat deze het gevolg waren van inductie van microsomale leverenzymen. In hoeverre deze gegevens bij de muis relevant zijn voor de mens is onbekend. Bij vrouwtjesratten die duloxetine (45 mg/kg/dag) toegediend kregen vóór en tijdens het paren en de vroege zwangerschap, nam de voedselconsumptie en het lichaamsgewicht van het moederdier af, werd de oestrus verstoord, nam het aantal levendgeboren en overlevende jongen af en was sprake van een vertraagde groei van de jongen, bij systemische blootstellingsniveaus, waarvan geschat wordt dat die ten hoogste overeenkwamen met de maximale klinische blootstelling (AUC). In een embryotoxiciteitsstudie bij konijnen werd een hogere incidentie van cardiovasculaire malformaties en skeletmalformaties waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC). Er werden geen malformaties waargenomen bij een andere studie, waarbij een hogere dosis van een verschillend zout van duloxetine werd getest. In pre-/postnatale toxiciteitsstudies bij de rat leidde duloxetine tot afwijkende gedragseffecten bij de nakomelingen bij blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

In de capsule:

Hypromellose
Hypromellose Acetaat Succinaat
Sacharose
Suikerbolletjes
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Triëthylcitraat.

Capsule-omhulsel:

30 mg:
Gelatine

Natriumlaurylsulfaat
Titaniumdioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)
Eetbare groene inkt

Eetbare groene inkt bevat:
Zwart ijzeroxide - synthetisch (E172)
Geel ijzeroxide - synthetisch (E172)
Propyleenglycol
Schellak.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking om tegen vocht te beschermen. Niet bewaren boven 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE) en polychlorotrifluoro-ethyleen (PCTFE) blister die is afgedicht met aluminiumfolie.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg is verkrijgbaar in verpakkingen van 7, 28 en 98 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Duitsland.

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

EU/1/08/471/003-005

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

8 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstof: sacharose 17,2 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Ondoorzichtig groene romp met het opschrift '60 mg' en een ondoorzichtig blauw kapje met het opschrift '9542'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Volwassenen

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 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 (tenminste iedere drie maanden) opnieuw te worden beoordeeld (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten uitsluitend op basis van leeftijd. Voorzichtigheid is echter geboden bij het behandelen van ouderen (zie rubriek 5.2).

Kinderen en adolescenten

Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte of matige nierdisfunctie (creatinineklaring 30 tot 80 ml/min) is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM moet niet worden gebruikt door patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Stopzetting van behandeling

Plotseling stopzetten dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM met niet-selectieve, irreversibele Monoamine-Oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Een leveraandoening die leidt tot leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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).

Start van de behandeling met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie, dit zou tot een verhoogd risico op hypertensieve crisis bij deze patiënten kunnen leiden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Manie en convulsies

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

Mydriasis

Mydriasis is gemeld in samenhang met duloxetine. Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of aan degenen met een risico van acuut nauwe kamerhoekglaucoom.

Bloeddruk en hartslag

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wordt geassocieerd met een verhoogde bloeddruk en klinisch significante hypertensie bij bepaalde patiënten. Dit kan een gevolg zijn van het noradrenerge effect van duloxetine. Gevallen van hypertensieve crisis zijn gerapporteerd met duloxetine, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Daarom wordt bij patiënten met bekende hypertensie en/of andere hartziekte wordt geëigende controle 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 kunnen verstoren (zie rubriek 4.5). Voor patiënten die een blijvende toename van de bloeddruk ervaren tijdens gebruik van duloxetine dient ofwel dosisverlaging, danwel geleidelijk staken

van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie dient duloxetine niet gestart te worden (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis

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

Gebruik samen met antidepressiva

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in combinatie met antidepressiva. Met name de combinatie met selectieve reversibele MAO-remmers wordt niet aanbevolen.

Sint-janskruid

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

Depressie, suïcidale gedachten en gedragingen

Hoewel DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM niet geïndiceerd is voor de behandeling van depressie, bestaat het actieve bestanddeel (duloxetine) ook als een antidepressivum. Depressie is geassocieerd met risico op suïcidale gedachten, zelf beschadiging en suïcide (suïciderelateerde voorvallen). Het risico blijft bestaan totdat belangrijke remissie optreedt. Aangezien het kan zijn dat er geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken of langer van de behandeling, dient nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is algemene klinische ervaring met alle antidepressieve behandelingen dat patiënten met een geschiedenis van suïciderelateerde voorvallen en diegenen die een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen voorafgaand aan de start van een behandeling een groter risico hebben op suïcidale gedachten of suïcidepogingen gedurende de behandeling zorgvuldig gevolgd moeten worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een klein verhoogd risico zien met antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd met duloxetine bij pediatrie populaties. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 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 adolescenten behandeld met antidepressiva vergeleken met diegenen behandeld met placebo. Indien desalniettemin, op basis van een klinische noodzaak, de beslissing wordt genomen om te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd voor het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken langetermijngegevens over de veiligheid bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Bloedingen

Bij selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonine/noradrenaline heropname remmers (SNRI's) is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals ecchymosen, purpura en gastrointestinale bloedingen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van

anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is zelden gemeld, voornamelijk bij ouderen, wanneer DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wordt toegediend. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico op hyponatriëmie, zoals ouderen, cirrotische- of gedehydrateerde patiënten of patiënten behandeld met diuretica. Hyponatriëmie kan worden veroorzaakt als gevolg van het onvoldoende anti diuretisch hormoon secretie syndroom (SIADH).

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 dosis reductie. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn de 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 in 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 tenminste 2 weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Acathisie / psychomotorische onrust

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 wordt toegepast onder verschillende handelsmerken bij verscheidene indicaties (behandeling van zowel diabetische neuropathische pijn, als depressieve episoden als stress-urine-incontinentie). Het gelijktijdig gebruik van meer dan één van deze producten dient te worden vermeden.

Verhoogde lever enzymen

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 moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen geassocieerd met leverbeschadiging.

Sacharose

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM harde maagsapresistente capsules bevatten sacharose. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sacharose-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers):

Vanwege het risico op het serotoninesyndroom dient DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 BOEHRINGER INGELHEIM tenminste 5 dagen worden gewacht voordat met een MAO-remmer kan worden begonnen (zie rubriek 4.3).

Voor selectieve, reversibele MAO-remmers, zoals moclobemide, is het risico van serotoninesyndroom lager. Gelijktijdig gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM met selectieve, reversibele MAO-remmers wordt echter niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Serotoninesyndroom:

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van het serotoninesyndroom bij patiënten die SSRI's (bijv. paroxetine, fluoxetine) gelijktijdig gebruiken met serotonerge geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden als DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM tegelijk wordt gebruikt met serotonerge antidepressiva zoals SSRI's, tricyclische antidepressiva zoals clomipramine of amitriptyline, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), venlafaxine of triptanen, tramadol, pethidine en tryptofaan.

Effect van duloxetine op andere geneesmiddelen

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

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2D6: Duloxetine is een matige remmer van CYP2D6. Wanneer duloxetine werd toegediend als een dosis van 60 mg tweemaal daags met een enkele dosis desipramine, een CYP2D6 substraat, was de AUC van desipramine 3 maal zo hoog. Gelijktijdige toediening van duloxetine (40 mg tweemaal daags) verhoogt de 'steady state AUC' van tolterodine (2 mg tweemaal daags) met 71 %, maar heeft geen invloed op de farmacokinetiek van de actieve 5-hydroxymetabool hiervan en er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (risperidon, tricyclische antidepressiva [TCA's] zoals nortriptyline, amitriptyline en imipramine) met name als deze een smalle therapeutische breedte hebben (zoals flecainide, propafenon en metoprolol).

Orale anticonceptiva en andere steroïden:

Uit de resultaten van *in vitro*-onderzoeken blijkt dat duloxetine niet aanzet tot de katalytische activiteit van CYP3A. Er zijn geen specifieke *in vivo* interactiestudies met geneesmiddelen uitgevoerd.

Anticoagulantia en antiplatelet middelen:

Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gecombineerd met orale anticoagulantia of antiplatelet middelen door een potentieel verhoogd risico op bloedingen vanwege een farmacodynamische interactie. Verder zijn er toenames in INR waarden gerapporteerd wanneer duloxetine gelijktijdig werd toegediend aan met warfarine behandelde patiënten. Echter gelijktijdige toediening van duloxetine met warfarine onder steady state voorwaarden bij gezonde vrijwilligers als onderdeel van een klinisch-farmacologische studie, resulteerde niet in een klinisch significante verandering in INR ten opzichte van de uitgangswaarde, noch in de farmacokinetiek van R- of S-warfarine.

Effecten van andere geneesmiddelen op duloxetine

Antacida en H2-antagonisten: Gelijktijdige toediening van duloxetine met aluminium en magnesium bevattende antacida of met famotidine had geen significant effect op de snelheid of mate van

duloxetine-absorptie na orale toediening van een dosis van 40 mg.

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 BOEHRINGER INGELHEIM niet te worden toegediend in combinatie met krachtige CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine (zie rubriek 4.3).

Middelen met CYP1A2-inducerende werking:

Uit farmacokinetische populatieanalyses is gebleken dat rokers bijna 50 % lagere plasmaspiegels van duloxetine hebben dan niet-rokers.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van duloxetine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij systemische blootstellingsniveaus (AUC) van duloxetine die lager waren dan de maximale klinische blootstelling (zie rubriek 5.3).

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Net als bij andere serotonerge geneesmiddelen, kunnen onttrekkingsverschijnselen voorkomen bij de pasgeborene na gebruik van duloxetine door de moeder vlak voor de bevalling. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de potentiële voordelen het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigen. Vrouwen moeten 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op het besturen van een auto of het bedienen van machines. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kan geassocieerd worden met sedatie en duizeligheid. Patiënten moeten geïnstrueerd worden dat ze potentieel gevaarlijke taken zoals het besturen van een auto of het bedienen van machines dienen te vermijden indien ze sedatie of duizeligheid ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen gezien uit spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische studies (samen een totaal van 6828 patiënten, 4199 op duloxetine en 2629 op placebo). De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten met diabetische neuropathische pijn die behandeld zijn met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zijn: misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, slaperigheid en duizeligheid.

Tabel 1: Bijwerkingen

Frequentieschatting: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet berekend worden uit de beschikbare data).

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

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Frequentie niet bekend
Onderzoeken					
	Gewichtsafname	Gewichtstoename Verhoogd creatine fosfokinase	Bloedcholesterol verhoogd		
Hartaandoeningen					
	Palpitaties	Tachycardie Supraventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren			
Zenuwstelselaandoeningen					
Hoofdpijn (14,3 %) Slaperigheid (10,7 %) Duizeligheid (10,2%)	Tremor Paresthesie	Myoclonus Nervositeit Stoornis in opletendheid Lethargie Verminderde smaak Dyskinesie Restless legs syndroom Slechte kwaliteit van slaap	Convulsies ¹		Serotonine syndroom Extrapyramidale symptomen Acathisie Psychomotorische onrust
Oogaandoeningen					
	Wazig zien	Mydriasis Visuele stoornissen	Glaucoom		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					
	Tinnitus ¹	Duizeling Oorpijn			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
	Geeuwen	Strak gevoel bij de keel Neusbloeding			
Maagdarmsstelselaandoeningen					
Misselijkheid (24,3 %) Droge mond (12,8 %)	Obstipatie Diarree Overgeven Dyspepsie Flatulentie	Gastro-enteritis Oprispings Gastritis	Stomatitis Ademgeur Bloed in ontlasting		Maagdarmbloedingen
Nier- en urinewegaandoeningen					
		Urine retentie Disurie Aarzeling om te plassen Nachtelijk plassen Polyurie Verminderde urinestroom	Abnormale urinegeur		

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen					
	Overmatig zweten Uitslag	Nachtelijk zweten Urticaria Contactdermitis Koud zweet Fotosensitiviteitsreacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken			Angioneurotisch oedeem Stevens-Johnson Syndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
	Skeletspierpijn Spierstijfheid Spierspasmen	Spiertrekkingen	Trismus		
Endocriene aandoeningen					
			Hypothyroidisme		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					
	Verminderde eetlust	Hyperglykemie (vnl. gerapporteerd bij diabetische patiënten)	Dehydratatie Hyponatriëmie		SIADH
Infecties en parasitaire aandoeningen					
		Laryngitis			
Bloedvataandoeningen					
	Blozen	Bloeddrukverhoging Perifere kou Orthostatische hypotensie ² Flauwvallen ²			Hypertensie Hypertensieve crisis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
	Vermoeidheid Abdominale pijn	Abnormaal gevoel Koud aanvoelen Dorst Rillingen Malaise Warm aanvoelen Verstoring van het lopen			Pijn op de borst
Immuunsysteemaandoeningen					
			Overgevoelighedsstoornis Anafylactische reactie		

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Frequentie niet bekend
Lever- en galaandoeningen					
		Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, alkaline fosfatase) Hepatitis³ Acute leverbeschadiging			Geelzucht Leverfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
	Erectiele disfunctie	Ejaculatiestoornis Vertraagde ejaculatie Sexuele disfunctie Gynaecologische bloedingen	Menopausale symptomen		
Psychische stoornissen					
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angstgevoelens Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Slaapstoornissen Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie	Manie Hallucinaties Agressie en boosheid⁴		Suïcidale gedachten⁵ Suïcidaal gedrag⁵

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)

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen) leidt dit vaak tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inbegrepen verlamming), slaapstoornissen (inbegrepen slapeloosheid en diepe dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor, hoofdpijn, overgevoeligheid, diarree, abnormale zweetafscheiding en duizeligheid zijn de meest gemelde reacties.

In het algemeen geldt voor SSRI's en SNRI's dat deze symptomen mild tot matig en zelfbeperkend zijn, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig en/of langdurig zijn. Daarom wordt geadviseerd om, wanneer duloxetine behandeling niet langer nodig is, geleidelijk aan te stoppen door de dosering langzaam af te bouwen (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

In de 12 weken acute fase van drie klinische studies met duloxetine bij patiënten met diabetische neuropathische pijn, werden kleine maar statistisch significante verhogingen waargenomen van de nuchtere bloedglucose bij patiënten behandeld met duloxetine. HbA_{1c} was stabiel bij zowel de duloxetine behandelde als de placebo behandelde patiënten. In de verlengde fase, welke tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA_{1c} in zowel de duloxetine als de routine groep, maar de gemiddelde toename was 0,3 % groter in de duloxetine behandelde groep. Er was ook een kleine toename van de nuchtere bloedglucose waarde en het totale cholesterol in de duloxetine behandelde groep terwijl deze lab waarden een kleine daling lieten zien in de routine groep.

Er werden elektrocardiogrammen van 528 duloxetine behandelde patiënten en 205 placebo behandelde patiënten met diabetische neuropathische pijn in klinische studies die tot maximaal 13 weken duurden. De gecorrigeerde hartslag QT interval bij duloxetine behandelde patiënten waren niet verschillend dan die bij placebo behandelde patiënten. Er waren geen klinische significante verschillen waargenomen voor QT, PR, QRS of QTcB metingen tussen duloxetine en placebo behandelde patiënten.

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering, alleen of in combinatie met andere middelen, zijn gemeld bij duloxetine doseringen 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. Teken en symptomen van overdosering ((bij alleen duloxetine of in combinatie met andere geneesmiddelen) zijn slaperigheid, coma, serotonine syndroom, toevallen, overgeven en tachycardie. Er is geen specifiek antidotum tegen duloxetine bekend, maar indien het serotonine syndroom optreedt, kan specifieke behandeling overwogen worden (zoals met cyproheptadine en/of temperatuur controle). De luchtwegen dienen te worden vrijgemaakt. Aangeraden wordt de hartfuncties en de vitale functies nauwlettend te controleren en tevens adequate symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen. Indien dit spoedig na inslikken wordt uitgevoerd of bij symptomatische patiënten kan maagspoeling zijn aangewezen. Om de absorptie te beperken kan geactiveerde kool worden gebruikt. Duloxetine heeft een groot verdelingsvolume en het is onwaarschijnlijk dat geforceerde diurese, hemoperfusie en wisselperfusie van nut zullen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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.

Duloxetine normaliseert de pijndrempels in verscheidende preklinische neuropathische en ontstekingspijn modellen en het verfijnd pijngedrag in een persistent pijnmodel. Het pijn remmend vermogen van duloxetine wordt verondersteld een resultaat te zijn van versterking van de afdalende remmende pijnbanen in het centraal zenuwstelsel.

De werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn is vastgesteld in twee gerandomiseerde, 12 weken durende dubbelblinde, placebo vaste dosering gecontroleerde studies in 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 significant pijnreductie waargenomen ten opzichte van placebo. Dit effect was in 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 in ongeveer 65 % van de duloxetine behandelde patiënten, en bij 40 % in de placebo arm. Corresponderende getallen voor tenminste 50 % pijnreductie zijn respectievelijk 50 % en 26 %. Klinisch respons (50 % of meer verbetering in pijn) werd geanalyseerd overeenkomstig of slaperigheid wel of niet optrad bij

de patiënt gedurende de behandeling. Bij patiënten waarbij geen slaperigheid optrad was de klinische respons 47 % in de duloxetine behandelde patiënten en 27 % in patiënten met placebo behandeling. Klinisch respons in patiënten waarbij slaperigheid optrad werd waargenomen bij 60 % in duloxetine behandelde patiënten en bij 30 % in de placebo behandelde patiënten. Patiënten waarbij binnen 60 dagen behandeling geen pijnreductie van 30 % werd waargenomen was het onwaarschijnlijk deze pijngrens reductie te bereiken gedurende vervolg behandeling.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

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.

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

Duloxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd en de metabolieten worden voornamelijk in urine uitgescheiden. Zowel cytochroom P450-2D6 als 1A2 katalyseren de vorming van de twee belangrijkste metabolieten glucuronideconjugaat van 4-hydroxyduloxetine en sulfaatconjugaat van 5-hydroxy,6-methoxyduloxetine. Op basis van *in vitro*-onderzoeken worden de circulerende metabolieten van duloxetine als farmacologisch inactief beschouwd. De farmacokinetiek van duloxetine bij patiënten die langzame omzetters zijn met betrekking tot CYP2D6, is niet specifiek onderzocht. Beperkte data suggereren dat de plasmaspiegels van duloxetine bij deze patiënten hoger zijn.

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

Speciale groepen patiënten:

Geslacht:

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

Leeftijd:

Hoewel er farmacokinetische verschillen zijn vastgesteld tussen jongere en oudere vrouwen (≥ 65 jaar) (AUC neemt toe met ongeveer 25 % en de halfwaardetijd is ongeveer 25 % langer bij ouderen) zijn deze verschillen niet groot genoeg om aanpassingen van de dosis te rechtvaardigen. Als algemene aanbeveling, dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer ouderen worden behandeld (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornissen:

Patiënten met nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergingen, hadden 2 keer zo hoge C_{max} - en

AUC-waarden voor duloxetine als gezonde proefpersonen. Farmacokinetische gegevens over duloxetine zijn beperkt bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornissen.

Leverinsufficiëntie:

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

Moeders die borstvoeding geven:

De eigenschappen van duloxetine zijn bestudeerd bij 6 moeders die borstvoeding gaven 12 weken postpartum. Duloxetine werd gedetecteerd in de moedermelk, en steady-state concentraties in moedermelk zijn ongeveer éénvierde van die in plasma. De hoeveelheid duloxetine in moedermelk is ongeveer 7 microgram/dag bij een dosering van 40 mg tweemaal daags. Het geven van borstvoeding had geen invloed op de farmacokinetiek van duloxetine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Duloxetine was in een standaard serie testen niet genotoxisch en was niet carcinogeen bij ratten. In de carcinogeniteitsstudie bij ratten werden meerkernige cellen gezien in de lever in afwezigheid van andere histopathologische veranderingen. Het onderliggende mechanisme en de klinische relevantie zijn onbekend. Vrouwtjesmuizen die gedurende 2 jaar duloxetine kregen toegediend, hadden alleen bij de hoge dosis (144 mg/kg/dag) een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen, maar aangenomen werd dat deze het gevolg waren van inductie van microsomale leverenzymen. In hoeverre deze gegevens bij de muis relevant zijn voor de mens is onbekend. Bij vrouwtjesratten die duloxetine (45 mg/kg/dag) toegediend kregen vóór en tijdens het paren en de vroege zwangerschap, nam de voedselconsumptie en het lichaamsgewicht van het moederdier af, werd de oestrus verstoord, nam het aantal levendgeboren en overlevende jongen af en was sprake van een vertraagde groei van de jongen, bij systemische blootstellingsniveaus, waarvan geschat wordt dat die ten hoogste overeenkwamen met de maximale klinische blootstelling (AUC). In een embryotoxiciteitsstudie bij konijnen werd een hogere incidentie van cardiovasculaire malformaties en skeletmalformaties waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC). Er werden geen malformaties waargenomen bij een andere studie, waarbij een hogere dosis van een verschillend zout van duloxetine werd getest. In pre-/postnatale toxiciteitsstudies bij de rat leidde duloxetine tot afwijkende gedragseffecten bij de nakomelingen bij blootstellingsniveaus onder de maximale klinische blootstelling (AUC).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

In de capsule:

Hypromellose
Hypromellose Acetaat Succinaat
Sacharose
Suikerbolletjes
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Triëthylcitraat.

Capsule-omhulsel:

60 mg:
Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
Titaniumdioxide (E171)

Indigokarmijn (E132)
Geel ijzeroxide (E172)
Eetbare witte inkt

Eetbare witte inkt bevat:
Titaniumdioxide (E171)
Propyleenglycol
Schellak
Povidon.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking om tegen vocht te beschermen. Niet bewaren boven 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE) en polychlorotrifluoro-ethyleen (PCTFE) blister die is afgedicht met aluminiumfolie.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg is verkrijgbaar in verpakkingen van 28 en ,98 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Duitsland.

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

EU/1/08/471/011-012

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

8 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Lilly SA
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spain

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantie systeem

De houder van de vergunning moet waarborgen dat het farmacovigilantiesysteem van Boehringer Ingelheim, zoals beschreven in versie 5.2 van April 2009, beschreven in Module 1.8.1. van de vergunning, aanwezig is en functioneert voordat en terwijl het product op de markt is.

Risico Management Plan

De houder van de vergunning zal de studies en additionele farmacovigilantie activiteiten, beschreven in het Farmacovigilantie Plan, uitvoeren, zoals in versie 0 van 24 April 2008 van het Risico Management Plan (RMP) - te vinden in Module 1.8.2. van de vergunning - en eventuele updates van het RMP goedgekeurd door de CHMP, is overeengekomen.

Zoals in de 'CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use' wordt aangegeven, dient het geupdate RMP tegelijk te worden ingediend met de eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Verder dient een geupdate RMP te worden ingediend:

- o Indien nieuwe informatie beschikbaar is die invloed kan hebben op de geldende Safety Specification, het Farmacovigilantie Plan of risicoverlagende activiteiten.
- o Minder dan 60 dagen voordat een belangrijke mijlpaal wordt bereikt (farmacovigilantie of risicoverlaging)
- o Op verzoek van de EMEA

PSURs

De PSUR cyclus van Duloxetine Boehringer Ingelheim zal overeenkomen met die van Aricclaim, het overeenkomstige produkt, tenzij anders vermeld.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJES VOOR 30 mg HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, harde maagsapresistente capsules
Duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sacharose
Zie de bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 harde maagsapresistente capsules
28 harde maagsapresistente capsules
98 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking. Niet bewaren boven 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Duitsland.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EMA/H/C/001007/0000/008

EMA/H/C/001007/0000/009

EMA/H/C/001007/0000/010

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

30 mg harde maagsapresistente capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg harde maagsapresistente capsules
Duloxetine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOSJES VOOR 60 mg HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, harde maagsapresistente capsules
Duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sacharose
Zie de bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde maagsapresistente capsules
98 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking. Niet bewaren boven 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Duitsland.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EMA/H/C/001007/0000/011
EMA/H/C/001007/0000/012

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

60 mg harde maagsapresistente capsules

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg harde maagsapresistente capsules
Duloxetine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg harde maagsapresistente capsules **DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg harde maagsapresistente capsules** Duloxetine (als hydrochloride)

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om nogmaals door te lezen
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker

In deze bijsluiter:

1. Wat is DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM inneemt
3. Hoe wordt DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM verhoogt de concentratie serotonine- en noradrenalinespiegels in het zenuwstelsel.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van diabetische neuropathische pijn (vaak omschreven als brandend, stekende pijn, tinteling, steken, pijn of overeenkomend met een elektrische shock. Er kan verlies van gevoel optreden in het betrokken gebied, of gevoelens zoals aanraking, hitte, koude of druk kunnen pijn veroorzaken).

Het effect van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kan worden opgemerkt binnen 1 week behandeling bij veel patiënten met diabetische neuropathische pijn.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM INNEEMT

Neem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM NIET in als u:

- overgevoelig (allergisch) bent voor duloxetine of voor één van de andere bestanddelen van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
- een leverziekte heeft
- een ernstige nierziekte heeft
- een ander geneesmiddel tegen depressie, monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer) genaamd, gebruikt of de afgelopen 14 dagen heeft gebruikt (zie ook onderstaande rubriek: 'Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen')
- fluvoxamine gebruikt, wat gewoonlijk gebruikt wordt voor de behandeling van depressie, ciprofloxacine of enoxacine, die gebruikt worden bij de behandeling van enkele infecties

Praat met uw arts als u een hoge bloeddruk heeft. Uw dokter kan u vertellen of u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kunt innemen.

Wees extra voorzichtig met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Om de volgende redenen kan DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM niet geschikt zijn voor u. Als één van deze redenen op u van toepassing is, dient u met uw arts te praten voordat u het geneesmiddel gebruikt als u:

- andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van depressie
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenpreparaat, gebruikt
- een nierziekte heeft
- insulinen (toevallen) heeft gehad
- een manie heeft gehad
- lijdt aan een bipolaire stoornis
- oogproblemen heeft, zoals bepaalde vormen van glaucoom (verhoogde druk in het oog)
- een voorgeschiedenis heeft van bloedstollingsstoornissen (neiging om bloeduitstortingen te krijgen)
- bekend bent met een risico op een laag natriumgehalte
- op dit moment wordt behandeld met een ander geneesmiddel dat leverschade kan veroorzaken
- andere geneesmiddelen gebruikt die duloxetine bevatten
- een intolerantie heeft voor enkele suikers (zie het einde van rubriek 2)
- overweegt te stoppen met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (zie rubriek 3)

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kan een gevoel van rusteloosheid veroorzaken of een onvermogen om stil te zitten of stil te staan. U dient uw arts hiervan op de hoogte te stellen indien dit gebeurt.

Suïcidale gedachten en het verergeren van uw depressie of angststoornis

Als u depressief bent of u lijdt aan angststoornissen kunt u soms gedachten hebben over het toebrengen van letsel aan uzelf of over zelfdoding. Deze kunnen verergeren als u voor de eerste keer antidepressiva gebruikt, omdat het voor al deze geneesmiddelen een tijd duurt, voordat deze gaan werken. Meestal duurt dit 2 weken maar soms langer.

U zult grotere kans maken op dit soort gedachten als u:

- eerder gedachten heeft gehad om uzelf te doden of aan uzelf letsel toe te brengen
- een jong volwassene bent. Uit klinisch onderzoek is gebleken dat de kans op suïcidaal gedrag, bij volwassenen onder de 25 jaar met een psychiatrisch verleden die behandeld werden met antidepressiva, vergroot is

Als u gedachten heeft over zelfdoding of het toebrengen van letsel aan uzelf, moet u contact opnemen met de arts of moet u meteen naar een ziekenhuis gaan.

Het kan helpen als u een familielid of een goede vriend vertelt dat u depressief bent, of een angststoornis heeft, en hem te vragen de bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen, het u te vertellen indien zij vinden dat uw depressie of uw angsten zich verergeren, of indien zij zich zorgen maken over uw gedrag.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Ook moet u weten dat patiënten jonger dan 18 jaar een verhoogd risico op bijwerkingen hebben zoals suïcidepogingen, suïcidale gedachten en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) wanneer ze medicijnen uit deze klasse innemen. Ondanks dit kan uw arts DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM voor patiënten jonger dan 18 jaar voorschrijven omdat hij/zij beslist dat het voor hun eigen belang is. Als uw arts DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM heeft voorgeschreven bij een patiënt die jonger dan 18 jaar is en u wilt dit bespreken, vraag het dan aan uw arts. U moet uw arts informeren indien een van de symptomen die hierboven zijn beschreven zich ontwikkelen of verslechteren als patiënten jonger dan 18 jaar DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM innemen. Tevens zijn de effecten op de lange termijn van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling in deze leeftijdsgroep nog niet aangetoond.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen. Het belangrijkste bestanddeel van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, duloxetine, wordt gebruikt in andere geneesmiddelen voor andere aandoeningen

- depressie, angstgevoelens en urine-incontinentie

Het gebruik van meer dan één van deze geneesmiddelen op hetzelfde moment moet worden vermeden. Controleer bij uw arts of u al andere geneesmiddelen gebruikt die duloxetine bevatten.

Uw arts dient te beslissen of u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM in combinatie met andere geneesmiddelen kunt gebruiken. **Begin of stop niet met het gebruik van andere geneesmiddelen, inclusief geneesmiddelen die zijn gekocht zonder voorschrift en kruidenpreparaten, zonder hierover met uw arts te hebben overlegd.**

Informeer ook uw arts indien u één van deze geneesmiddelen gebruikt:

Monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers): U mag DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM niet gebruiken als u een ander geneesmiddel tegen depressie, monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer) genaamd, gebruikt of de afgelopen 14 dagen heeft gebruikt. Het gebruik van een MAO-remmer in combinatie met een groot aantal geneesmiddelen op medisch voorschrift, waaronder DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, kan ernstige of zelfs levensbedreigende bijwerkingen veroorzaken. Nadat u bent gestopt met het gebruik van een MAO-remmer moet u ten minste 14 dagen wachten voordat u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM mag gebruiken. Tevens moet u, nadat u bent gestopt met het gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, ten minste 5 dagen wachten voordat u een MAO-remmer gebruikt.

Geneesmiddelen die slaperigheid veroorzaken: Dit zijn onder meer geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts, zoals benzodiazepinen, krachtige pijnstillers, antipsychotica, fenobarbital, antihistaminica.

Geneesmiddelen die de serotoninespiegel verhogen: triptanen, tramadol, tryptofaan, SSRI's (zoals paroxetine en fluoxetine), tricyclische middelen (zoals clomipramine, amitriptyline), pethidine, sint-janskruid en venlafaxine. Deze geneesmiddelen vergroten het risico van bijwerkingen; als u een ongewoon verschijnsel bij uzelf constateert bij het gebruik van een van deze geneesmiddelen samen met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, dan moet u uw arts raadplegen.

Orale anticoagulantia: geneesmiddelen die het bloed dunner maken. Deze geneesmiddelen zouden het risico op bloedingen kunnen verhogen.

Inname van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM met voedsel en drank

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Voorzichtigheid is geboden als u alcohol drinkt tijdens uw behandeling met DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Licht uw arts in als u:

- zwanger wordt, of als u probeert zwanger te worden, terwijl u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM gebruikt. U dient DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM alleen te gebruiken nadat u met uw arts overlegt hebt wat het mogelijke voordeel is en wat mogelijke risico's zijn voor uw ongeboren kind.
- borstvoeding geeft. Het gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Vraag uw arts of apotheker voor advies.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM kan u slaperig of duizelig maken. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of bedien geen machines tot u weet welk effect DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM op u heeft.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bevat sacharose. Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt, dient u contact op te nemen met uw arts voor u dit geneesmiddel gebruikt.

3. HOE WORDT DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM INGENOMEN

Volg bij inname van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of uw apotheker.

De gebruikelijke dosering van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM is één capsule (60 mg) eenmaal daags, maar uw arts zal de dosering voorschrijven die geschikt is voor u.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dient via de mond te worden ingenomen. U dient de capsule in zijn geheel met water in te nemen.

Om u eraan te herinneren dat u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM moet innemen, kan het helpen om het middel elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Praat met uw arts over hoe lang u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM moet blijven gebruiken. Stop niet met het gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zonder dit met uw arts te bespreken.

Wat u moet doen als u meer van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM heeft ingenomen dan u zou mogen

Bel onmiddellijk uw arts of apotheker als u meer DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM heeft ingenomen dan de hoeveelheid die is voorgeschreven door uw arts.

Wat u moet doen als u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bent vergeten in te nemen

Als u een dosis overslaat, neem deze dan in zodra u er weer aan denkt. Als het echter tijd is voor uw volgende dosis, sla dan de overgeslagen dosis over en neem alleen een enkele dosis zoals gewoonlijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem op één dag niet meer in dan de dagelijkse hoeveelheid DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zoals die aan u is voorgeschreven.

Als u stopt met het gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

STOP NIET met het innemen van uw capsules zonder advies van uw arts zelfs niet als u zich beter voelt. Als uw arts vindt dat u DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM niet meer hoeft te gebruiken, zal de arts u vragen uw dosis in de loop van minimaal 2 weken af te bouwen voor u helemaal met de behandeling stopt. Bij sommige patiënten die plotseling met het gebruik van DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM stoppen, hebben zich verschijnselen voorgedaan als:

- duizeligheid, tintelingen zoals spelden en naalden, slaapstoornissen (heldere dromen, nachtmerries, onvermogen om te slapen), onrustig of geagiteerd gevoel, angstige gevoelens, zich ziek voelen (misselijkheid) of ziek zijn (overgeven), trillen (rillen), hoofdpijnen, prikkelbaar gevoel, diarree, overmatig zweten of duizeligheid.

Deze verschijnselen zijn gewoonlijk niet ernstig en verdwijnen binnen enkele dagen, maar als u verschijnselen heeft die vervelend zijn, raadpleeg dan uw arts.

Als u nog aanvullende vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Deze effecten zijn normaal gesproken licht tot matig van aard en verdwijnen vaak na enkele weken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen zich voordoen bij meer dan 1 op de 10 behandelde patiënten)

- zich ziek voelen (misselijkheid) slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid en obstipatie.

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen zich voordoen bij 1 tot 10 van de 100 behandelde patiënten)

- vermoeidheid, moeilijk kunnen slapen, angstig zijn, zich geagiteerd voelen of het hebben van abnormale dromen
- duizeligheid, tremoren of gevoelloosheid, inclusief gevoelloosheid of tintelingen van de huid
- diarree, obstipatie, ziek zijn (overgeven), zuurbranden, flatulentie, maagpijn
- tinnitus (perceptie van een geluid in het oor terwijl er geen extern geluid is)
- wazig zien
- hartkloppingen, blozen, meer zweten, nachtelijk zweten
- problemen met het krijgen van een erectie, minder zin in seks
- (jeukende) uitslag
- spierpijn, spierstijfheid of spierspasmen
- toenemend geeuwen
- verminderde eetlust, gewichtsverlies

Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen zich voordoen bij 1 tot 10 van 1.000 behandelde patiënten)

- keelontsteking
- gedesoriënteerd voelen, slaperig voelen, gebrek aan motivatie hebben
- een andere smaak dan gewoonlijk, stoornis in opletendheid, stijfheid, spierspasmen en onwillekeurige bewegingen van de spieren, spiertrekkingen, abnormale manier van lopen
- slechte kwaliteit van slaap
- restless legs syndroom
- boeren, slechte spijsvertering, maag- en darmontsteking
- duizeling, oorpijn
- leverontsteking die buikpijn kan veroorzaken
- verwijde pupillen (donkere centrum van het oog) of visuele storingen
- snelle of onregelmatige hartslag
- sexuele problemen, inclusief veranderingen in ejaculatie, abnormaal orgasme
- abnormale menstruatie, inclusief hevige en verlengde menstruatie
- allergische reacties, verhoogde neiging tot blauwe plekken, blaren of gevoeligheid voor zonlicht
- verhoogde bloeddruk, koud gevoel in vingers en/of tenen, duizelig gevoel (vooral wanneer er te snel wordt opgestaan) koud zweten, rillen of flauwvallen
- verhoogd bloedsuikergehalte
- meer moeten plassen dan gewoonlijk, s' nachts moeten plassen, moeilijk kunnen plassen of helemaal niet plassen kunnen plassen of vermindering van de urinestroom
- tandenknarsen, warm/koud aanvoelen, dorst, strak gevoel bij de keel of neusbloedingen
- gewichtstoename

Zelden voorkomende bijwerkingen (deze kunnen zich voordoen bij 1 tot 10 van de 10.000 behandelde patiënten)

- verlaagde activiteit van de schildklier
- uitdroging
- manie (een stoornis met symptomen van overactiviteit, snelle gedachten en afgenomen slaapbehoefte)
- slechte adem
- verhoogde druk in de ogen (glaucoom)
- menopausale symptomen
- contractie van de kaakspier
- verhoogde concentraties van cholesterol in het bloed, verlaagde natriumconcentratie in het bloed (verschijnselen zijn: zich misselijk en ziek voelen met spierzwakte of verward zijn)
- ernstige allergische reacties welke moeilijkheden met de ademhaling, duizeligheid of netelroos veroorzaken
- toevallen

Andere mogelijke bijwerkingen

- hallucinaties, suïcidale gedachten of gedrag, agressie of boosheid
- een gevoel van onrust of een onvermogen om stil te zitten of stil te staan, “Serotonine Syndroom” (een zeldzame reactie wat gevoelens kan veroorzaken als grote vreugde, sufheid, lomphed, onrust, gevoel van dronken zijn, koorts, zweten of stijve spieren), toevallen
- helderrood bloed in de ontlasting, overgeven van bloed of zwarte teerachtige ontlasting
- abnormale geur van de urine
- syndroom van inadequate secretie van anti diuretisch hormoon (SIADH)
- pijn op de borst
- geel worden van de huid (geelzucht), leverfalen, Stevens-Johnson syndroom, plotselinge zwelling van huid of slijmvliezen (angio oedeem)

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking. Niet bewaren boven 30°C.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Het **werkzame** bestanddeel is duloxetine.

Elke capsule bevat 30 of 60 mg duloxetine als (hydrochloride).

De **andere** bestanddelen zijn:

Capsule inhoud: hypromellose, hypromellose acetaat succinaat, sacharose, suikerbolletjes, talk, titaniumdioxide (E171), triethylcitraat.

(Zie het einde van rubriek 2 voor meer informatie over sacharose)

Capsule wand: gelatine, natriumlaurylsulfaat, titaniumdioxide (E171), indigo karmijn (E132), geel ijzeroxide (E172) (alleen 60 mg) en eetbare groene inkt (30 mg) of eetbare witte inkt (60 mg).

Eetbare groene inkt: zwart ijzeroxide- synthetisch (E172), geel ijzeroxide - synthetisch (E172), propyleenglycol, schellak.

Eetbare witte inkt: titaniumdioxide (E171), propyleenglycol, schellak, povidon.

Hoe ziet DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM er uit en de inhoud van de verpakking

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM is een harde maagsapresistente capsule.

Elke capsule DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bevat korrels van de werkzame stof met een deklaag om deze te beschermen tegen maagzuur.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM is beschikbaar in twee sterktes: 30 en 60 mg

De capsules van 30 mg hebben een ondoorschijnende witte romp met het opschrift '30 mg' en een ondoorzichtbaar blauw kapje met het opschrift '9543'.

De capsules van 60 mg hebben een ondoorzichtbare groene romp met het opschrift '60 mg' en een ondoorzichtbaar blauw kapje met het opschrift '9542'.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg is verkrijgbaar in verpakkingen van 7, 28 en 98 capsules.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg is verkrijgbaar in verpakkingen van 28 en 98 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Registratiehouder en fabrikant

Registratiehouder: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Duitsland.

Fabrikant: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanje.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Ελλάδα

4600Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Eli Lilly Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 4403300

España

Boehringer Ingelheim España S.A..
Tel: + 34 93 404 58 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353- 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: + 39 02 535 51

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland
Ky Puh/Tel: +358 10 310 2800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd