

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 30 mg harde maagsapresistente capsules
Duloxetine Mylan 60 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

30 mg capsules

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke capsule bevat 62,1 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

60 mg capsules

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke capsule bevat 124,2 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule

30 mg capsules

Ondoorzichtige blauwe kap en ondoorzichtige witte romp, ongeveer 15,9 mm lang, met de opdruk 'MYLAN' boven 'DL 30' in gouden inkt op zowel de kap als de romp.

60 mg capsules

Ondoorzichtige blauwe kap en ondoorzichtige gele romp, ongeveer 21,7 mm lang, met de opdruk 'MYLAN' boven 'DL 60' in witte inkt op zowel de kap als de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Duloxetine Mylan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Depressieve stoornis

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

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

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

Gegeneraliseerde angststoornis

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

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

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

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

Diabetische perifere neuropathische pijn

De startdosis en aanbevolen onderhoudsdosis is 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 inter-individuele variabiliteit (zie rubriek 5.2). Om die reden kunnen sommige patiënten, die onvoldoende reageren op 60 mg, baat hebben bij een hogere dosis.

De respons op de behandeling dient na 2 maanden te worden geëvalueerd. Bij patiënten met een inadequate initiële respons is een additionele respons na deze periode onwaarschijnlijk.

Het therapeutische voordeel dient regelmatig (ten minste iedere drie maanden) opnieuw te worden beoordeeld (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten uitsluitend op basis van leeftijd. Echter, voorzichtigheid is geboden, net als met ieder geneesmiddel, bij het behandelen van ouderen, in het

bijzonder bij 120 mg Duloxetine Mylan per dag voor depressieve stoornis of gegeneraliseerde angststoornis waarvoor beperkte gegevens zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Duloxetine dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar voor de behandeling van depressieve stoornis vanwege zorgen op gebied van veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij pediatriese patiënten van 7 - 17 jaar zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare data staan beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

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

Stopzetting van behandeling

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

Start van de behandeling met Duloxetine Mylan 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 Mylan 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 Mylan wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of aan degenen met een risico van acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Bloeddruk en hartslag

Duloxetine wordt geassocieerd met een verhoging van de bloeddruk en klinisch significante hypertensie bij bepaalde patiënten. Dit kan een gevolg zijn van het noradrenerge effect van duloxetine. Gevallen van hypertensieve crisis zijn gerapporteerd met duloxetine, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Daarom wordt bij patiënten met bekende hypertensie en/of andere hartziekte wordt geëigende bewaking van de bloeddruk aanbevolen, vooral gedurende de eerste maand van de behandeling. Duloxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten bij wie de conditie gepaard kan gaan met een versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk. Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gebruikt gelijktijdig met geneesmiddelen die het metabolisme kunnen verstoren (zie rubriek 4.5). Voor patiënten die een blijvende toename van de bloeddruk ervaren tijdens gebruik van duloxetine dient ofwel dosisverlaging, 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.

Serotonine syndroom

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

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

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

Sint-janskruid

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

Suicide

Depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis

Depressie staat in verband met een verhoogd risico van suïcidale gedachten, het toebrengen van letsel aan zichzelf en suïcide (suïcide-gerelateerde voorvallen). Het risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Aangezien het kan zijn dat er geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken of langer van de behandeling, dient nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico van suïcide kan toenemen in de vroege stadia van herstel.

Andere psychiatrische stoornissen waarvoor Duloxetine Mylan wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd zijn met een verhoogd risico op suïcide gerelateerde voorvallen. Deze stoornissen kunnen bovendien samengaan met depressieve stoornissen. Dezelfde voorzorgen als bij de behandeling van patiënten met depressieve stoornissen, dienen dan ook te worden getroffen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Patiënten met een geschiedenis van suïcide-gerelateerde voorvallen en diegenen die een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen voorafgaand aan de start van een behandeling, hebben een groter risico op suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en moeten gedurende de behandeling zorgvuldig gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een verhoogd risico zien met antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Gevallen van suïcidale gedachten en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens therapie met duloxetine of vlak na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

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

Diabetische perifere neuropathische pijn

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

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Bloedingen

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

Hyponatriëmie

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

Stopzetten van de behandeling

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

De kans op onthoudingsverschijnselen bij behandeling met SSRI's en SNRI's kan afhankelijk zijn van verschillende factoren waaronder de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid van dosisreductie. De meest voorkomende symptomen zijn beschreven in rubriek 4.8. Over het algemeen zijn 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 ten minste 2 weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Ouderen

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

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 diabetische neuropathische pijn, depressieve stoornis, gegeneraliseerde angststoornis en stress-urine-incontinentie). Het gelijktijdige gebruik van meer dan één van deze producten dient te worden vermeden.

Hepatitis/verhoogde lever enzymen

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

Seksuele disfunctie

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

Hulpstoffen

Duloxetine Mylan harde maagsapresistente capsules bevatten sucrose en natrium. Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers):

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

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

CYP1A2-remmers:

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

Geneesmiddelen die een effect uitoefenen op het CZS:

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

Serotonerge middelen:

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

Effect van duloxetine op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP1A2

De farmacokinetiek van theophylline, 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 Mylan gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (risperidon, tricyclische antidepressiva [TCA's] zoals nortriptyline, amitriptyline en imipramine) met name als deze een smalle therapeutische breedte hebben (zoals flecainide, propafenon en metoprolol).

Orale anticonceptiva en andere steroïden

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

Anticoagulantia en antiplatelet middelen

Voorzichtigheid is geboden wanneer duloxetine wordt gecombineerd met orale anticoagulantia of antiplatelet middelen door een potentieel verhoogd risico op bloedingen vanwege een farmacodynamische interactie. Verder zijn er toenames in INR waarden gerapporteerd wanneer duloxetine gelijktijdig werd toegediend aan met warfarine behandelde patiënten. Echter gelijktijdige toediening van duloxetine met warfarine onder steady state voorwaarden bij gezonde vrijwilligers als onderdeel van een klinisch-

farmacologische studie, resulteerde niet in een klinisch significante verandering in INR ten opzichte van de uitgangswaarde, noch in de farmacokinetiek van R- of S-warfarine.

Effecten van andere geneesmiddelen op duloxetine

Antacida en H2 antagonisten

Gelijktijdige toediening van duloxetine met aluminium en magnesium bevattende antacida of met famotidine had geen significant effect op de snelheid of mate van duloxetine-absorptie na orale toediening van een dosis van 40 mg.

Middelen met CYP1A2-inducerende werking

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij systemische blootstellingsniveaus (AUC) van duloxetine die lager waren dan de maximale klinische blootstelling (zie rubriek 5.3).

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

In het onderzoek in de EU werd blootstelling van de moeder aan duloxetine laat in de zwangerschap (op enig moment vanaf 20 weken van de zwangerschapsduur tot aan de bevalling) in verband gebracht met een verhoogd risico op een vroeggeboorte (minder dan tweemaal verhoogd, overeenkomende met ongeveer 6 additionele vroeggeboortes per 100 vrouwen die laat in de zwangerschap met duloxetine werden behandeld). De meerderheid van de vroeggeboortes trad op tussen 35 en 36 weken van de zwangerschap. Dit verband werd niet waargenomen in de studie in de Verenigde Staten.

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

Epidemiologische gegevens hebben er op gewezen dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap, de kans op blijvende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen.

Hoewel er geen studies gedaan zijn die de relatie tussen PPHN en behandeling met SSRI hebben onderzocht, kan dit mogelijke risico, het betrokken werkingsmechanisme (remming van de serotonine-heropname) in aanmerking genomen, bij duloxetine niet worden uitgesloten.

Net als bij andere serotonerge geneesmiddelen, kunnen onthoudingsverschijnselen voorkomen bij de pasgeborene na gebruik van duloxetine door de moeder vlak voor de bevalling.

Onthoudingsverschijnselen waargenomen bij duloxetine kunnen onder andere zijn hypotonie, tremor,

voortdurend bewegen, moeilijkheden bij het voeden, ademnood en convulsies. De meerderheid van de gevallen heeft zich ofwel tijdens de geboorte ofwel een paar dagen na de geboorte voorgedaan.

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

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met duloxetine waren misselijkheid, hoofdpijn, droge mond, slaperigheid, en duizeligheid. De meerderheid van de vaak voorkomende bijwerkingen waren echter licht tot matig, traden gewoonlijk op aan het begin van de behandeling en verdwenen meestal, ook al werd de behandeling voortgezet.

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

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

Tabel 1: Bijwerkingen

Geschatte frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroep, worden bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				
		Laryngitis		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
			Anafylactische reactie Overgevoeligheidsstoornis	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				
			Hypothyreoïdisme	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Verminderde eetlust	Hyperglykemie (vnl. Gerapporteerd bij diabetische patiënten)	Dehydratatie Hyponatriëmie SIADH ⁶	
<i>Psychiatrische aandoeningen</i>				
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angst Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Suïcidale gedachten ^{5,7} Slaapstoornissen Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie	Suïcidaal gedrag ^{5,7} Manie Hallucinaties Agressie en boosheid ⁴	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn Slaperigheid	Duizeligheid Lethargie Tremor Paresthesie	Myoclonus Acathisie ⁷ Nervositeit Stoornis in oplettendheid Dysgeusie Dyskinesie Restless legs syndroom Slechte kwaliteit van slaap	Serotonine syndroom ⁶ Convulsie ¹ Psychomotorische onrust ⁶ Extrapiramidale symptomen ⁶	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zien	Mydriasis Visuele stoornissen	Glaucoom	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
	Tinnitus ¹	Duizeling Oorpijn		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpaties	Tachycardie Supra-ventriculaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren		
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Bloeddrukverhoging ³ Blozen	Flauwvallen ² Hypertensie ^{3,7} Orthostatische hypotensie ² Perifere kou	Hypertensieve crisis ^{3,6}	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Geeuwen	Strak gevoel bij de keel Neusbloeding	Interstitiële longziekte ⁸ Eosinofiele pneumonie ⁶	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Misselijkheid Droge mond	Obstipatie Diarree Buikpijn Overgeven Dyspepsie Flatulentie	Maagdarm bloedingen ⁷ Gastro-enteritis Oprisping Gastritis Dysfagie	Stomatitis Bloed in de ontlasting Ademgeur Microscopische colitis ⁹	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
		Hepatitis ³ verhoogde lever enzymen (ALT, AST, alkaline fosfatase) Acute leverbeschadiging	Leverfalen ⁶ Geelzucht ⁶	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Overmatig zweten Huiduitslag	Nachtelijk zweten Urticaria contactdermatitis Koud zweet Fotosensitiviteit- reacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken	Stevens-Johnson Syndroom ⁶ Angioneurotisch oedeem ⁶	Cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Skeletspierpijn Spierspasmie	Spierstijfheid Spiertrekkingen	Trismus	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
	Dysurie Pollakisurie	Urine retentie Aarzeling om te plassen Nachtelijk plassen Polyuria Verminderde urinestroom	Abnormale urinegeur	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Erectiele dysfunctie Ejaculatiestoornis Vertraagde ejaculatie	Gynaecologische bloedingen Menstruatie stoornis Seksuele dysfunctie Pijn aan de testikels	Menopausale symptomen Galactorroe Hyperprolactinemie Post- partumbloedingen ⁶	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
	Vallen ¹⁰ Vermoeidheid	Pijn op de borst ⁷ Abnormaal gevoel Koud aanvoelen Dorst Rillingen Malaise Warm aanvoelen Verstoring van het lopen		
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewichtsafname	Gewichtstoename Verhoogde creatine fosfokinase in het bloed Verhoogd kaliumgehalte in het bloed	Bloedcholesterol verhoogd	

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

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

³ Zie rubriek 4.4.

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

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

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

⁷ Niet statistisch significant verschillend van placebo.

⁸ Geschatte frequentie op basis van placebogecontroleerde klinische proeven

⁹ Geschatte frequentie gebaseerd op alle klinische onderzoeksdata.

¹⁰ Vallen kwam vaker voor bij ouderen (≥65 jaar).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen) leidt dit vaak tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inbegrepen paresthesie of elektrische schokachtige sensaties, in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (inbegrepen slapeloosheid en diepe dromen), vermoeidheid, slaperigheid, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor, hoofdpijn, myalgie, 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. HbA1c was stabiel bij zowel de duloxetine

behandelde als de placebo behandelde patiënten. In de verlengde fase, welke tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA1c in zowel de duloxetine als de routine groep, maar de gemiddelde toename was 0,3 % groter in de duloxetine behandelde groep. Er was ook een kleine toename van de nuchtere bloedglucose waarde en het totale cholesterol in de duloxetine behandelde groep terwijl deze labwaarden een kleine daling lieten zien in de routine groep.

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

Pediatrische patiënten

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

In totaal 467 pediatrische patiënten, in klinische onderzoeken in het begin gerandomiseerd op duloxetine, namen gemiddeld 0,1 kg in gewicht af in 10 weken, vergeleken met een gemiddelde toename van 0,9 kg bij 353 placebo-behandelde patiënten. Vervolgens neigden de patiënten over de vervolgperiode van 4 tot 6 maanden gemiddeld naar herstel naar hun te verwachten uitgangsgewichtspercentiel; dit percentiel is gebaseerd op bevolkingsgegevens van kinderen en jongeren met overeenkomende leeftijd en geslacht.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Gevallen van overdosering, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, zijn gemeld bij duloxetine doseringen van bijna 5400 mg. Enkele fatale gevolgen zijn opgetreden, vooral bij gecombineerde overdoseringen maar ook met 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.

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Depressieve stoornis

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

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

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

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

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

Gegenereerde angststoornis

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

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

In een onderzoek naar terugvalpreventie werden patiënten die responderden op 6 maanden acute behandeling met open label duloxetine gerandomiseerd naar ofwel duloxetine ofwel placebo voor nog eens 6 maanden. Duloxetine 60 mg tot 120 mg eenmaal daags vertoonde een statistisch significante superioriteit vergeleken met placebo ($p < 0.001$) op de terugvalpreventie, gemeten als tijdsduur tot terugval. De incidentie van terugval tijdens de 6 maanden dubbelblinde follow-up fase was 14% voor duloxetine en 42% voor placebo.

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

Diabetische perifere neuropathische pijn

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

In beide studies werd voor duloxetine 60 mg eenmaal daags en 60 mg tweemaal daags een significante pijnreductie waargenomen ten opzichte van placebo. Dit effect was bij sommige patiënten al aanwezig in de eerste week van behandeling. Het verschil in gemiddelde verbetering tussen de twee actieve behandelarmen was niet significant. Pijnreductie van tenminste 30 % werd gerapporteerd bij ongeveer 65 % van de duloxetine behandelde patiënten, en bij 40 % in de placebo arm. Corresponderende getallen voor ten minste 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 % bij de met duloxetine behandelde patiënten en 27 % bij patiënten met placebobehandeling. Klinisch

respons bij patiënten waarbij slaperigheid optrad werd waargenomen bij 60 % in duloxetine behandelde patiënten en bij 30 % in de placebo behandelde patiënten. Bij patiënten bij wie binnen 60 dagen behandeling geen pijnreductie van 30 % werd waargenomen was het onwaarschijnlijk deze pijngrensreductie te bereiken gedurende vervolgbehandeling.

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

Pediatrische patiënten

Duloxetine is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 7 jaar. Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle klinische studies uitgevoerd met 800 pediatrische patiënten van 7 – 17 jaar met een depressieve stoornis (zie rubriek 4.2). Deze twee studies omvatten een 10 weken durende acute fase met placebo en actieve (fluoxetine) controle, gevolgd door een periode van 6 maanden van actieve gecontroleerde voortgezette behandeling. Noch duloxetine (30 -120 mg) noch de actieve controle-arm (fluoxetine 20-40 mg) verschilde statistisch van placebo wat betreft verandering tussen de uitgangswaarde en het eindpunt in totaalscore op de Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). Het stoppen vanwege bijwerkingen kwam vaker voor bij patiënten die duloxetine namen in vergelijking met hen, die met fluoxetine behandeld werden, meestal vanwege misselijkheid. Gedurende de acute behandelingsperiode van 10 weken werden er suïcidale gedragingen gerapporteerd (duloxetine 0/333 [0%], fluoxetine 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Over de hele duur van de studie van 36 weken ervoeren 6 van de 333 patiënten die in het begin gerandomiseerd waren op duloxetine en 3 van de 225 patiënten die in het begin gerandomiseerd waren op fluoxetine suïcidale gedragingen (voor blootstelling gecorrigeerde incidentie van 0,039 gebeurtenissen per patiëntjaar voor duloxetine en 0,026 gebeurtenissen per patiëntjaar voor fluoxetine). Daarnaast ervoer 1 patiënt die overgezet was van placebo naar duloxetine suïcidaal gedrag bij het nemen van duloxetine.

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 272 patiënten van 7 – 17 jaar met gegeneraliseerde angststoornis. De studie bevatte een 10 weken durende placebogecontroleerde acute fase, gevolgd door een 18 weken durende vervolgbehandelingsperiode. In deze studie werd een regime met flexibele doses gehanteerd, wat een langzame dosisverhoging van 30 mg eenmaal per dag tot een hogere dosis (maximaal 120 mg eenmaal per dag) mogelijk maakte. Behandeling met duloxetine liet na 10 weken een statistisch significant grotere verbetering van GAS- symptomen zien, gemeten met de PARS-score voor de ernst van GAS (een gemiddeld verschil tussen duloxetine en placebo van 2,7 punten [95% BI 1,3-4,0]). De handhaving van het effect is niet geëvalueerd. Er was tussen de duloxetine- en de placebogroepen gedurende de 10 weken durende acute behandelingsfase geen statistisch significant verschil in stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen. Twee patiënten die na de acute fase werden overgezet van placebo naar duloxetine, ervoeren suïcidaal gedrag bij het innemen van duloxetine tijdens de vervolgfase. Een conclusie ten aanzien van de overall voordeel/risico-ratio in deze leeftijdsgroep is niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.2 en 4.8).

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

duloxetine 30/60mg-groep ($p = 0,052$). De veiligheids-resultaten uit deze studie waren consistent met het veiligheidsprofiel van duloxetine zoals bekend.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd van duloxetine 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).

Special 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.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van duloxetine bij pediatrische patiënten van 7 tot 17 jaar met depressieve stoornis na orale toediening van 20 tot 120 mg duloxetine eenmaal daags werd gekarakteriseerd door gebruik van populatiemodellenanalyses gebaseerd op gegevens van 3 studies. De door het model voorspelde steady-stateplasmaconcentraties van duloxetine bij pediatrische patiënten lagen meestal binnen het concentratiebereik, zoals waargenomen bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Studies bij jonge ratten vertoonden voorbijgaande effecten op neurogedrag, evenals significant verlaagd lichaamsgewicht en voedselinname, leverenzyminductie en hepatocellulaire vorming van vacuolen bij 45 mg/kg/dag. Het algemene toxiciteitsprofiel van duloxetine bij jonge ratten was gelijk aan dat bij volwassen ratten. Het niveau zonder bijwerkingen werd bepaald op 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Suikerbolletjes (sucrose, maiszetmeel)
Hypromellose
Macrogol
Crospovidone
Talk
Sucrose
Hypromelloseftalaat
Diethylftalaat

30 mg capsules

Capsule omhulling

Briljant blauw (E133)
Titanium dioxide (E171)
Gelatine
Gouden inkt

Gouden inkt bevat

Schellak
Propyleenglycol
Sterke ammonia oplossing
Geel ijzeroxide (E172)

60 mg capsules

Capsule omhulling

Briljant blauw (E133)
Geel ijzeroxide (E172)
Titanium dioxide (E171)
Gelatine
Witte inkt

Witte inkt bevat

Schellak
Propyleenglycol
Natriumhydroxide
Povidone

Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking van PVC/PCTFE/Alu of PVC/PE/PVdC/Alu: 2 jaar

Blisterverpakking van OPA/Alu/PVC – Alu: 3 jaar

Flesverpakking: 3 jaar

Alleen voor de flesverpakking:

Na opening binnen 180 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 mg capsules

PVC/PCTFE/Aluminium of OPA/Aluminium/PVC – Aluminium blisterverpakking met 7, 14, 28, 98 en multiverpakkingen met 98 (2 verpakkingen van 49) harde maagsapresistente capsules.

PVC/PE/PVdC/Aluminium blisterverpakking met 7, 14, 28, 49, 98 en multiverpakkingen met 98 (2 verpakkingen van 49) harde maagsapresistente capsules.

PVC/PCTFE/ Aluminium of OPA/Aluminium/PVC – Aluminium geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking met 7 x 1, 28 x 1 en 30 x 1 harde maagsapresistente capsules

PVC/PE/PVdC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosering blisterverpakking met 7 x 1 en 28 x 1 harde maagsapresistente capsules.

HDPE flesverpakking, met droogmiddel, met 30, 100, 250 en 500 harde maagsapresistente capsules

60 mg capsules

PVC/PCTFE/Aluminium of OPA/Aluminium/PVC – Aluminium blisterverpakking met 14, 28, 84, 98 en multiverpakkingen met 98 (2 verpakkingen van 49) harde maagsapresistente capsules.

PVC/PE/PVdC/Aluminium blisterverpakking met 14, 28, 49, 98 en multiverpakkingen met 98 (2 verpakkingen van 49) harde maagsapresistente capsules.

PVC/PCTFE/Aluminium of OPA/Aluminium/PVC – Aluminium geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking met 28 x 1, 30 x 1 en 100 x 1 harde maagsapresistente capsules.

PVC/PE/PVdC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosering blisterverpakking met 28 x 1 harde maagsapresistente capsules.

HDPE flesverpakking, met droogmiddel, met 30, 100, 250 en 500 harde maagsapresistente capsules

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

30 mg capsules

EU/1/15/1010/001 7 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/002 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/003 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/004 7 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/005 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/006 30 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/007 30 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/008 100 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/009 250 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/010 500 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/021 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/022 7 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/023 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/024 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/025 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/026 7 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/027 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/028 30 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/037 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/038 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/041 7 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/042 7 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/043 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/044 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/045 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/046 49 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/047 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/048 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)

60 mg capsules

EU/1/15/1010/011 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/012 84 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/013 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/014 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/015 30 x 1 harde maagsapresistente capsules

EU/1/15/1010/016 100 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/017 30 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/018 100 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/019 250 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/020 500 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/029 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/030 84 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/031 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/032 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/033 30 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/034 100 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/035 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/036 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/039 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/040 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/049 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/050 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/051 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/052 49 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/053 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/054 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

Datum van laatste verlenging: 13 februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Ierland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
2900
Hongarije

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Duitsland

De geprinte bijsluiters van het geneesmiddel moet de naam en het adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte van de betrokken batch bevatten.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in Module 1.8.2. van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en de risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER DOOSJES VOOR 30 MG HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 30 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

7 harde maagsapresistente capsules
14 harde maagsapresistente capsules
28 harde maagsapresistente capsules
49 harde maagsapresistente capsules
98 harde maagsapresistente capsules
7 x 1 harde maagsapresistente capsules
28 x 1 harde maagsapresistente capsules
30 x 1 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Voor oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1010/001 7 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/002 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/003 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/004 7x1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/005 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/006 30 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/021 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/022 7 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/023 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/024 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/025 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/026 7 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/027 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/028 30 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/041 7 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/042 7 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/043 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/044 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/045 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/046 49 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/047 98 harde maagsapresistente capsules

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Duloxetine Mylan 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**BLISTER OMDOOSJE VOOR MULTIVERPAKKING VOOR 30 MG HARDE
MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES. MET BLUE BOX**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 30 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

Multiverpakking: 98 (2 verpakking van 49) harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Voor oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1010/037 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/038 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/048 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Duloxetine Mylan 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**BLISTER BINNENDOOSJES VOOR MULTIVERPAKKING VOOR 30 MG HARDE
MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES, ZONDER BLUE BOX**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 30 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

49 harde maagsapresistente capsules
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Voor oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1010/037 98 maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)

EU/1/15/1010/038 98 maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)

EU/1/15/1010/048 98 maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD
BLISTER VOOR 30 MG HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 30 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLES VERPAKKING VOOR 30 MG HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 30 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie bijsluiter voor meer informatie. <kan worden verwijderd bij verpakkingen voor meerdere talen>

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

30 harde maagsapresistente capsules
100 harde maagsapresistente capsules
250 harde maagsapresistente capsules
500 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.
Lees voor gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Binnen 6 maanden na opening gebruiken.

Datum van opening:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU//1/15/1010/007 30 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/008 100 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/009 250 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/010 500 harde maagsapresistente capsules

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Duloxetine Mylan 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES LABEL VOOR 30 MG MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 30 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 30 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie bijsluiter voor meer informatie. <kan worden verwijderd bij verpakkingen voor meerdere talen>

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

30 harde maagsapresistente capsules
100 harde maagsapresistente capsules
250 harde maagsapresistente capsules
500 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.
Lees voor gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Binnen 6 maanden na opening gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1010/007 30 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/008 100 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/009 250 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/010 500 harde maagsapresistente capsules

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER DOOSJES VOOR 60 MG HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 60 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

14 harde maagsapresistente capsules
28 harde maagsapresistente capsules
49 harde maagsapresistente capsules
84 harde maagsapresistente capsules
98 harde maagsapresistente capsules
28 x 1 harde maagsapresistente capsules
30 x 1 harde maagsapresistente capsules
100 x 1 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Voor oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1010/011 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/012 84 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/013 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/014 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/015 30 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/016 100 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/029 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/030 84 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/031 98 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/032 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/033 30 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/034 100 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/035 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/036 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/049 14 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/050 28 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/051 28 x 1 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/052 49 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/053 98 harde maagsapresistente capsules

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Duloxetine Mylan 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**BLISTER OMDOOSJES VOOR MULTIVERPAKKING VOOR 60 MG HARDE
MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES, MET BLUE BOX**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 60 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

Multiverpakking: 98 (2 verpakkingen van 49) harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Voor oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1010/039 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/040 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/054 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Duloxetine Mylan 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**BLISTER BINNENDOOSJES VOOR MULTIVERPAKKING VOOR 60 MG HARDE
MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES, ZONDER BLUE BOX**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 60 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

49 harde maagsapresistente capsules
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG

Voor oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1010/039 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/040 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)
EU/1/15/1010/054 98 harde maagsapresistente capsules (2 verpakkingen van 49)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD
BLISTER VOOR 60 MG HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 60 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLES VERPAKKING VOOR 60 MG HARDE MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 60 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.
Zie bijsluiter voor meer informatie. <kan worden verwijderd bij verpakkingen voor meerdere talen>

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

30 harde maagsapresistente capsules
100 harde maagsapresistente capsules
250 harde maagsapresistente capsules
500 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.
Lees voor gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Binnen 6 maanden na opening gebruiken.

Datum van opening:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

E U/1/15/1010/017 30 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/018 100 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/019 250 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/020 500 harde maagsapresistente capsules

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Duloxetine Mylan 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES LABEL VOOR 60 MG MAAGSAPRESISTENTE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duloxetine Mylan 60 mg harde maagsapresistente capsules
duloxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose.

Zie bijsluiter voor meer informatie. <kan worden verwijderd bij verpakkingen voor meerdere talen>

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsules

30 harde maagsapresistente capsules

100 harde maagsapresistente capsules

250 harde maagsapresistente capsules

500 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.

Lees voor gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Binnen 6 maanden na opening gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1010/017 30 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/018 100 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/019 250 harde maagsapresistente capsules
EU/1/15/1010/020 500 harde maagsapresistente capsules

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Duloxetine Mylan 30 mg harde maagsapresistente capsules Duloxetine Mylan 60 mg harde maagsapresistente capsules Duloxetine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker..

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Duloxetine Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Duloxetine Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Duloxetine Mylan bevat het werkzame bestanddeel duloxetine. Duloxetine Mylan verhoogt de concentraties van serotonine en noradrenaline in het zenuwstelsel.

Duloxetine Mylan wordt gebruikt voor volwassenen voor de behandeling van:

- Depressie
- Generaliseerde angststoornis (chronisch gevoel van angst of nervositeit)
- Diabetische neuropathische pijn (vaak omschreven als brandend, stekend, tintelend, als pijscheuten of als een elektrische schok. Er kan verlies van gevoel optreden in het betrokken gebied, of sensaties zoals aanraking, hitte, koude of druk kunnen pijn veroorzaken)

Bij de meeste mensen met depressie of angst begint Duloxetine Mylan binnen twee weken na het begin van de behandeling te werken, maar het kan 2 – 4 weken duren voordat u zich beter voelt. Vertel het uw arts als u zich na deze tijd niet beter voelt. Uw arts kan Duloxetine Mylan blijven voorschrijven wanneer u zich beter voelt om te voorkomen dat de depressie of angst terugkomen.

Bij mensen met diabetische neuropathische pijn kan het een paar weken duren voordat zij zich beter voelen. Vertel het uw arts als u zich na 2 maanden niet beter voelt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een leverziekte.
- U heeft een ernstige nierziekte.

- U gebruikt een ander geneesmiddel, monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer) genaamd, of u heeft dat de afgelopen 14 dagen gebruikt (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).
- U gebruikt fluvoxamine, dat gewoonlijk gebruikt wordt voor de behandeling van depressie, ciprofloxacine of enoxacine, die gebruikt worden bij de behandeling van enkele infecties.
- U gebruikt andere geneesmiddelen die duloxetine bevatten (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

Praat met uw arts als u een hoge bloeddruk of hartkwaal heeft. Uw arts kan u vertellen of u Duloxetine Mylan kunt innemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Om de volgende redenen kan Duloxetine Mylan niet geschikt zijn voor u. Praat met uw arts voordat u Duloxetine Mylan gebruikt als u:

- andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van depressie of geneesmiddelen die opioïden genoemd worden, die worden gebruikt bij de bestrijding van pijn of bij de behandeling van een verslaving aan opioïden (drugs). Het gebruik van deze middelen samen met Duloxetine Mylan kan leiden tot het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’)
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenpreparaat, gebruikt
- een nierziekte heeft
- insulten (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 van bloedstollingstoornissen heeft (neiging om bloeduitstortingen te krijgen) , met name als u zwanger bent (zie “Zwangerschap en borstvoeding”)
- het gevaar loopt op een laag natriumgehalte (bijvoorbeeld als u diuretica (plasmiddelen) gebruikt, in het bijzonder als u tot de ouderen behoort)
- op dit moment wordt behandeld met een ander geneesmiddel dat leverschade kan veroorzaken
- andere geneesmiddelen gebruikt die duloxetine bevatten (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’)

Duloxetine Mylan 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 bij u gebeurt.

Geneesmiddelen zoals Duloxetine Mylan (zogenaamde SSRI’s/SNRI’s) kunnen verschijnselen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4). In sommige gevallen blijven deze verschijnselen na het stoppen van de behandeling aanhouden.

Suïcidale gedachten en het verergeren van uw depressie of angststoornis

Als u depressief bent en/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 om uzelf letsel toe te brengen
- een jongvolwassene 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 veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Duloxetine Mylan dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en jongeren tot 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 Mylan voor patiënten jonger dan 18 jaar voorschrijven omdat hij/zij beslist dat het in hun eigen belang is. Als uw arts Duloxetine Mylan 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 Mylan innemen. Tevens zijn de effecten op de lange termijn van Duloxetine Mylan met betrekking tot groei, rijping en cognitieve en gedragsontwikkeling in deze leeftijdsgroep nog niet aangetoond.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Duloxetine Mylan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Het belangrijkste bestanddeel van Duloxetine Mylan, duloxetine, wordt gebruikt in andere geneesmiddelen voor andere aandoeningen:

- diabetische neuropathische pijn, 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 Mylan 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 Mylan niet gebruiken als u een ander geneesmiddel tegen depressie, monoamino-oxidaseremmer (MAO-remmer) genaamd, gebruikt of de afgelopen 14 dagen heeft gebruikt. Voorbeelden van MAO-remmers zijn moclobemide (een antidepressivum) en linezolid (een antibioticum). Het gebruik van een MAO-remmer in combinatie met een groot aantal geneesmiddelen op medisch voorschrift, waaronder Duloxetine Mylan, 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 Mylan mag gebruiken. Tevens moet u, nadat u bent gestopt met het gebruik van Duloxetine Mylan, 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 en antihistaminica.

Geneesmiddelen die de serotoninespiegel verhogen: Triptanen, tryptofaan, SSRI's (zoals paroxetine en fluoxetine), SNRI's (zoals venlafaxine), tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine, amitriptyline), sint-janskruid, MAO-remmers (zoals moclobemide en linezolid), opioïden (zoals buprenorfine, tramadol en pethidine). Deze middelen kunnen een wisselwerking hebben met Duloxetine Mylan en u kunt symptomen ervaren als onvrijwillige rytmische samentrekkingen van de spieren, waaronder de spieren die

de oogbeweging beheersen, opgewondenheid, hallucinaties, coma, overmatig zweten, trillen, extreme reflexen, toegenomen spierspanning, lichaamstemperatuur boven de 38 °C. Neem contact op met uw arts wanneer u dergelijke symptomen ervaart, omdat dit aanwijzingen kunnen zijn voor een mogelijke levensbedreigende aandoening die serotoninesyndroom wordt genoemd.

Orale anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatieremmers: Geneesmiddelen die het bloed dunner maken of voorkómen dat het bloed klontert. Deze geneesmiddelen zouden het risico op bloedingen kunnen verhogen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Duloxetine Mylan kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Voorzichtigheid is geboden als u alcohol drinkt tijdens uw behandeling met Duloxetine Mylan.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

- Licht uw arts in als u zwanger wordt, of als u probeert zwanger te worden, terwijl u Duloxetine Mylan gebruikt. U dient Duloxetine Mylan alleen te gebruiken nadat u met uw arts overlegd hebt wat het mogelijke voordeel is en wat mogelijke risico's zijn voor uw ongeboren kind.
- Verzekert u ervan dat uw verloskundige en/of arts weet dat u Duloxetine Mylan gebruikt. Gelijksoortige geneesmiddelen (SSRI's) kunnen als ze tijdens de zwangerschap zijn gebruikt de kans op een ernstige bijwerking bij baby's, blijvende pulmonale hypertensie (PPHN) genaamd, verhogen. De baby zal dan sneller ademen en blauwachtig worden. Deze verschijnselen treden gewoonlijk binnen 24 uur na de geboorte op. Als dit bij uw baby gebeurt, moet u direct uw verloskundige en/of arts waarschuwen.
- Als u Duloxetine Mylan gebruikt tegen het eind van uw zwangerschap, kan uw baby bij de geboorte een aantal verschijnselen hebben. Dit begint gewoonlijk bij de geboorte of binnen een paar dagen na de geboorte. Deze verschijnselen kunnen onder andere zijn: slappe spieren, beven, voortdurend bewegen, niet goed kunnen voeden, ademhalingsproblemen en toevallen. Als uw baby bij de geboorte een of meer van deze verschijnselen heeft of als u zich zorgen maakt over de gezondheid van uw baby, moet u contact opnemen met uw arts of verloskundige. Zij zullen u kunnen adviseren.
- Als u Duloxetine Mylan gebruikt tegen het einde van uw zwangerschap, is er een verhoogd risico op overmatig vaginaal bloeden kort na de geboorte, met name als u een voorgeschiedenis heeft van bloedingsstoornissen. Uw arts of verloskundige moeten ervan op de hoogte zijn dat u duloxetine gebruikt, zodat zij u kunnen adviseren.
- Beschikbare gegevens over het gebruik van duloxetine tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap wijzen in het algemeen niet op een algeheel toegenomen risico op aangeboren afwijkingen bij het kind. Als Duloxetine Mylan wordt genomen tijdens de tweede helft van de zwangerschap, kan er een verhoogd risico zijn dat de zuigeling vroeg wordt geboren (6 additionele vroeggeboren zuigelingen per 100 vrouwen die duloxetine in het tweede deel van de zwangerschap gebruiken), en dan meestal tussen week 35 en week 36 van de zwangerschap.
- Licht uw arts in als u borstvoeding geeft. Het gebruik van Duloxetine Mylan tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Vraag uw arts of apotheker om advies.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Duloxetine Mylan bevat sucrose en natrium

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.

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Duloxetine Mylan dient oraal (via de mond) te worden ingenomen. U dient de capsule in zijn geheel met water door te slikken.

Bij depressie en diabetische neuropathische pijn:

De gebruikelijke dosering van Duloxetine Mylan is 60 mg eenmaal per dag, maar uw arts zal de dosering voorschrijven die geschikt is voor u.

Bij gegeneraliseerde angststoornis:

De gebruikelijke startdosering van Duloxetine Mylan is 30 mg eenmaal per dag, waarna de meeste patiënten 60 mg eenmaal daags krijgen voorgeschreven, maar uw arts zal de dosering voorschrijven die geschikt is voor u. De dosering kan worden aangepast tot 120 mg eenmaal daags, aan de hand van uw reactie op Duloxetine Mylan.

Om u eraan te herinneren dat u Duloxetine Mylan 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 Mylan moet blijven gebruiken. Stop niet met het gebruik van Duloxetine Mylan en wijzig de dosis niet zonder daarover met uw arts te praten. Het is belangrijk dat uw aandoening goed behandeld wordt om u te helpen beter te worden. Als u niet behandeld wordt, kan het zijn dat uw aandoening niet over gaat en ernstiger en moeilijker te behandelen wordt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Bel onmiddellijk uw arts of apotheker als u meer Duloxetine Mylan heeft ingenomen dan de hoeveelheid die is voorgeschreven door uw arts. Verschijnselen van overdosering omvatten slaperigheid, coma, serotoninesyndroom (een zeldzame reactie die gevoelens kan veroorzaken als grote vreugde, sufheid, onhandigheid, onrust, gevoel van dronken zijn, koorts, zweten of stijve spieren), toevallen, braken en snelle hartslag.

Bent u vergeten dit middel 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 Mylan zoals die aan u is voorgeschreven.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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 Mylan 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 Mylan stoppen, hebben zich verschijnselen voorgedaan als:

- duizeligheid, tintelingen zoals spelden en naalden of elektrische-schokachtige sensaties (in het bijzonder in het hoofd), slaapstoornissen (levendige dromen, nachtmerries, onvermogen om te slapen), vermoeidheid, slaperigheid, onrustig of geagiteerd gevoel, angstige gevoelens, misselijkheid of overgeven, rillen (trillen), hoofdpijnen, spierpijn, 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.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze effecten zijn normaal gesproken licht tot matig van aard en verdwijnen vaak na enkele weken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn, zich slaperig voelen
- misselijkheid, droge mond

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- vermindering van eetlust
- moeilijk kunnen slapen, zich geagiteerd voelen, minder zin in seks hebben, zich angstig voelen, moeilijk of geen orgasme kunnen krijgen, ongewone dromen
- duizeligheid, zich lui voelen, trillen (tremoren), gevoelloosheid, inclusief gevoelloosheid of prikkelingen/tintelingen van de huid
- wazig zien
- tinnitus (waarnemen van een geluid in het oor terwijl er geen extern geluid is)
- hartkloppingen
- verhoogde bloeddruk, blozen
- toenemend geeuwen
- obstipatie, diarree, maagpijn, overgeven, maagzuur of spijsverteringsstoornis (indigestie), winderigheid
- overmatig zweten, (jeukende) uitslag
- spierpijn, spierspasmen
- pijn bij het plassen, vaak moeten plassen
- problemen met het krijgen van een erectie, veranderingen in ejaculatie
- vallen (meestal bij oudere mensen), vermoeidheid
- gewichtsverlies

Kinderen en jongeren tot 18 jaar met depressie die met dit geneesmiddel behandeld zijn, verloren wat gewicht toen ze dit geneesmiddel voor de eerste keer gebruikten. Na 6 maanden behandeling nam het gewicht toe en kwam toen overeen met dat van andere kinderen en jongeren van hun leeftijd en geslacht.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- keelontsteking die een hese stem veroorzaakt
- suïcidale gedachten, slaapproblemen, tandenknarsen of -klemmen, gedesoriënteerd gevoel, gebrek aan motivatie

- plotselinge, onvrijwillige trekkingen of trillingen van de spieren, een gevoel van rusteloosheid of niet stil kunnen zitten of staan, zich zenuwachtig voelen, zich moeilijk kunnen concentreren, andere smaak dan gewoonlijk, moeilijkheden bij het onder controle houden van bewegingen, bijvoorbeeld een gebrek aan coördinatie of onvrijwillige bewegingen van de spieren, rusteloze-benensyndroom ('restless legs syndrome'), slechte kwaliteit van slapen
- verwijde pupillen (het donkere centrum van het oog), problemen met zien
- zich duizelig voelen of "tollen" (duizeling), oorpijn
- versnelde en/of onregelmatige hartslag
- flauwvallen, duizelig gevoel, licht gevoel in het hoofd of flauw vallen bij opstaan, koud gevoel in vingers en/of tenen
- strak gevoel bij de keel, neusbloedingen
- overgeven van bloed of zwarte teerachtige ontlasting, maagdarmonsteking, oprispingen, slikproblemen
- leverontsteking die buikpijn en gele verkleuring van de huid of het oogwit kan veroorzaken
- nachtelijk zweten, galbulten, koud zweten, gevoeligheid voor zonlicht, verhoogde neiging tot blauwe plekken
- spierstijfheid, spierkrampen
- moeilijk of niet kunnen plassen, moeilijk kunnen beginnen met plassen, 's nachts moeten plassen, meer moeten plassen dan normaal, een afgenomen urinestroom hebben
- abnormale vaginale bloeding, abnormale menstruatie waaronder hevige, pijnlijke, onregelmatige of verlengde menstruatie, ongewoon lichte of uitgebleven menstruatie, seksuele disfunctie, pijn in de testikels of balzak
- pijn op de borst, het koud hebben, dorst hebben, rillen, het warm hebben, abnormale manier van lopen
- gewichtstoename
- Duloxetine Mylan kan effecten veroorzaken waar u zich mogelijk niet van bewust bent, zoals verhoogde leverenzymen of verhoogde kalium-, creatinefosfatase-, suiker- of cholesterolniveaus in het bloed

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

- ernstige allergische reactie, die moeilijkheden bij het ademen veroorzaakt of duizeligheid met gezwollen tong of lippen, allergische reacties
- verlaagde activiteit van de schildklier, die vermoeidheid of gewichtstoename kan geven
- uitdroging, verlaagde natriumconcentratie in het bloed (meestal bij oudere mensen; de verschijnselen kunnen zijn: zich duizelig, zwak, verward, slaperig of zeer vermoeid voelen, of misselijkheid of braken; ernstiger verschijnselen zijn flauwvallen, toevallen of vallen), syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
- suïcidaal gedrag, manie (overactiviteit, snelle gedachten en afgenomen slaapbehoefte), hallucinaties, agressie en boosheid
- serotoninesyndroom (een zeldzame reactie die gevoelens kan veroorzaken als grote vreugde, sufheid, onhandigheid, onrust, gevoel van dronken zijn, koorts, zweten of stijve spieren), toevallen
- verhoogde druk in de ogen (glaucoom)
- ontsteking in de mond, helderrood bloed in de ontlasting, slechte adem, ontsteking van de dikke darm (wat diarree veroorzaakt)
- leverfalen, geel worden van de huid of het oogwit (geelzucht)
- stevens-johnson syndroom (ernstige ziekte met blaarvorming op de huid, mond, ogen en genitaliën), ernstige allergische reactie die zwelling van gezicht of keel veroorzaakt (angio-oedeem)
- samentrekking van de kaakspier
- abnormale geur van de urine
- menopausale symptomen, abnormale productie van borstmelk bij mannen en vrouwen

- hoesten, piepende ademhaling en kortademigheid die gepaard kunnen gaan met een hoge temperatuur
- overmatig vaginaal bloeden kort na de geboorte (post-partumbloedingen)

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers)

- Ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Alleen voor de flesverpakking:

Gebruiken binnen 6 maanden na opening.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Zij worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame** stof in dit middel is duloxetine.

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

De **andere** stoffen in dit middel zijn:

Capsule inhoud: suikerbolletjes (sucrose, maiszetmeel), hypromellose, macrogol, crospovidon, talk, sucrose, hypromelloseftalaat, diethylftalaat

Capsule wand: briljant blauw (E133), geel ijzeroxide (E172) (alleen voor 60 mg), titaniumdioxide (E171), gelatine en eetbare gouden inkt (alleen voor 30 mg) of eetbare witte inkt (alleen voor 60 mg).

Eetbare gouden inkt: schellak, propyleenglycol, sterke ammoniumoplossing, geel ijzeroxide (E172).

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

Hoe ziet Duloxetine Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Duloxetine Mylan is een harde maagsapresistente capsule. Elke capsule Duloxetine Mylan bevat korrels van de werkzame stof met een deklaag om deze te beschermen tegen maagzuur.

Duloxetine Mylan is verkrijgbaar in twee sterktes: 30 mg en 60 mg.

De 30 mg capsules hebben een ondoorzichtige blauwe kap en een ondoorzichtige witte romp en zijn bedrukt met “MYLAN” boven “DL30” in gouden inkt op zowel de kap als de romp.

De 60 mg capsules hebben een ondoorzichtige blauwe kap en een ondoorzichtige gele romp en zijn bedrukt met “MYLAN” boven “DL60” in witte inkt op zowel de kap als de romp.

Duloxetine Mylan 30 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 7, 14, 28, 49, 98 en in een multiverpakking met 2 doosjes, elk met 49 capsules, in geperforeerde blisterverpakkingen van 7 x 1, 28 x 1, 30 x 1 capsules en in flesverpakkingen met een droogmiddel van 30, 100, 250, 500 capsules. Eet het droogmiddel niet op.

Duloxetine Mylan 60 mg is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 49, 84, 98 en in een multiverpakking met 2 doosjes, elk met 49 capsules, in geperforeerde blisterverpakkingen van 28 x 1, 30 x 1 capsules en 100 x 1 capsules en in flesverpakkingen met een droogmiddel van 30, 100, 250, 500 capsules. Eet het droogmiddel niet op.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Ierland

Fabrikanten

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ierland

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Hongarije

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Duitsland

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

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Norge

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: +372 6363 052

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46923

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ : +357 2220 7700

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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