

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cymbalta 60 mg harde maagsapresistente capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule bevat 60 mg duloxetine (als hydrochloride).

### *Hulpstoffen:*

Elke capsule bevat 17,2 mg sacharose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde maagsapresistente capsule.

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van depressieve stoornis.

Behandeling van diabetische perifere neuropathische pijn.

Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis

Cymbalta 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 langetermijn behandeling 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 onderhoudsdosering is bij de meeste patiënten.

Bij patiënten met comorbide depressieve stoornis is de startdosis en de onderhoudsdosering 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 60 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. Doseringen hoger dan 60 mg eenmaal daags, tot een maximale dosis van 120 mg per dag toegediend in gelijk verdeelde doses, zijn in klinische onderzoeken beoordeeld op veiligheid. De plasmaconcentratie van duloxetine vertoont grote 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).

#### *Ouderen*

Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten uitsluitend op basis van leeftijd. Voorzichtigheid is, net als met ieder geneesmiddel, echter geboden bij het behandelen van ouderen, in het bijzonder bij 120 mg Cymbalta per dag voor depressieve stoornis waarvoor beperkte gegevens zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Kinderen en adolescenten*

Duloxetine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

#### *Leverfunctiestoornis*

Cymbalta mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening die leidt tot 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. Cymbalta mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

#### *Stopzetting van behandeling*

Plotseling stopzetten dient te worden vermeden. Bij stopzetting van de behandeling met Cymbalta 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 één van de hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van Cymbalta 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).

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

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min).

Start van de behandeling met Cymbalta 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*

Cymbalta 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 Cymbalta wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of aan degenen met een risico van acuut nauwe kamerhoekglaucoom.

#### *Bloeddruk en hartslag*

Cymbalta wordt geassocieerd met een verhoogde bloeddruk en klinisch significante hypertensie bij bepaalde patiënten. Dit kan een gevolg zijn van het noradrenerge effect van duloxetine. Gevallen van hypertensieve crisis zijn gerapporteerd met duloxetine, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Daarom wordt bij patiënten met bekende hypertensie en/of andere hartziekte wordt geëigende controle van de bloeddruk aanbevolen, vooral gedurende de eerste maand van de behandeling. Duloxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten 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.

#### *Gebruik samen met antidepressiva*

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

#### *Sint-janskruid*

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

### *Suicide*

*Depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis:* Depressie staat in verband met een verhoogd risico van suïcide gedachten, het toebrengen van letsel aan zichzelf en suïcide (suïcidegerelateerde voorvallen). Het risico blijft bestaan totdat belangrijke remissie optreedt. Aangezien het kan zijn dat er geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken of langer van de behandeling, dient nauwkeurig toezicht te worden gehouden op deze patiënten totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico van suïcide kan toenemen in de vroege stadia van herstel bij alle therapieën met antidepressiva.

Andere psychiatrische stoornissen waarvoor Cymbalta 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 suïcidegerelateerde voorvallen en diegenen die een significante mate van suïcidale ideeënvorming vertonen voorafgaand aan de start van een behandeling, hebben een groter risico op suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en moeten gedurende de behandeling zorgvuldig gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van antidepressiva bij psychiatrische stoornissen liet een klein 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, suïcidale gedachten of gedrag 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 voor suïcidaliteit bij depressies, zie hierboven. Artsen dienen patiënten te stimuleren om verontrustende gedachten of gevoelens altijd te melden.

### *Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar*

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd met duloxetine bij pediatrie populaties. Cymbalta dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Aan suïcide gerelateerde gedragingen (suïcidepogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden in klinische studies vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva vergeleken met diegenen behandeld met placebo. Indien desalniettemin, op basis van een klinische noodzaak, de beslissing wordt genomen om te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd voor het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange termijngegevens over de veiligheid bij kinderen en adolescenten met betrekking tot groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

### *Bloedingen*

Bij selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonin/noradrenaline heropname remmers (SNRI's), waaronder duloxetine, is melding gemaakt van bloedingsafwijkingen zoals ecchymosen, purpura en gastrointestinale bloedingen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gebruik maken van anticoagulantia en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de

bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijvoorbeeld NSAID's of acetylsalicylzuur) en bij patiënten van wie bekend is dat ze bloedingsneigingen hebben.

#### *Hyponatriëmie*

Hyponatriëmie is gerapporteerd bij toediening van Cymbalta, 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 verhoogd risico 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 Cymbalta 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 tenminste 2 weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

#### *Ouderen*

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

#### *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 gelijktijdig gebruik van meer dan één van deze producten dient te worden vermeden.

#### *Verhoogde lever enzymen*

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

#### *Sacharose*

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Voor selectieve, reversibele MAO-remmers, zoals moclobemide, is het risico van serotoninesyndroom lager. Gelijktijdig gebruik van Cymbalta met selectieve, reversibele MAO-remmers wordt echter niet aangeraden (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<sub>0-t</sub> met een factor 6. Daarom dient Cymbalta 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 Cymbalta wordt gebruikt in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen of stoffen, waaronder alcohol en sedativa (bijvoorbeeld benzodiazepinen, morfinomimetica, antipsychotica, fenobarbital, sederende antihistaminica).

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

#### *Effect van duloxetine op andere geneesmiddelen*

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

*Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2D6:* Duloxetine is een matige remmer van CYP2D6. Wanneer duloxetine werd toegediend als een dosis van 60 mg tweemaal daags met een enkele dosis desipramine, een CYP2D6 substraat, was de AUC van desipramine 3 maal zo hoog. Gelijktijdige toediening van duloxetine (40 mg tweemaal daags) verhoogt de 'steady state AUC' van tolterodine (2 mg tweemaal daags) met 71 %, maar heeft geen invloed op de farmacokinetiek van de actieve 5-hydroxymetabooliet hiervan en er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als Cymbalta 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 Zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

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

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

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

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

Cymbalta 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 Cymbalta 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. Cymbalta kan geassocieerd worden met sedatie en duizeligheid. Patiënten moeten geïnstrueerd worden dat ze potentieel gevaarlijke taken zoals het besturen van een auto of het bedienen van machines dienen te vermijden indien ze sedatie of duizeligheid ervaren.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### *a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met Cymbalta 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.

##### *b. Tabellarische samenvatting van de bijwerkingen*

Tabel 1 beschrijft de bijwerkingen gezien uit spontane meldingen en in placebogecontroleerde klinische studies (samen een totaal van 7819 patiënten, 4823 op duloxetine en 2996 op placebo) bij depressie, gegeneraliseerde angststoornis en diabetische neuropathische pijn.

##### *Tabel 1: Bijwerkingen*

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

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

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer Zelden</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				
		Laryngitis		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
			Anafylactische reactie Overgevoeligheds- stoornis	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				
			Hypothyroidisme	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Verminderde eetlust	Hyperglyke- mie (vnl. gerapporteerd bij diabetische patiënten)	Dehydratatie Hyponatrië- mie SIADH <sup>6</sup>	

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer Zelden</b>
<i>Psychische stoornissen</i>				
	Slapeloosheid Agitatie Verminderd libido Angstgevoelens Abnormaal orgasme Abnormale dromen	Suïcidale gedachten <sup>5,7</sup> Slaapstoornissen Tandenknarsen Desoriëntatie Apathie	Suïcidaal gedrag <sup>5,7</sup> Manie Hallucinaties Agressie en boosheid <sup>4</sup>	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn ( 14,4 %) Slaperigheid (10,4 %)	Duizeligheid Lethargie Tremor Paresthesie	Myoclonus Acathisie <sup>7</sup> Nervositeit Stoornis in oplettendheid Verminderde smaak Dyskinesie Restless legs syndroom Slechte kwaliteit van slaap	Serotonine syndroom <sup>6</sup> Convulsie <sup>1</sup> Psychomotorische onrust <sup>6</sup> Extrapiramidale symptomen <sup>6</sup>	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zien	Mydriasis Visuele stoornissen	Glaucoom	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
	Tinnitus <sup>1</sup>	Duizeling Oorpijn		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpataties	Tachycardie Supraventri-culaire aritmie, hoofdzakelijk atriumfibrilleren		
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Bloeddrukverhoging <sup>3</sup> Blozen	Flauwvallen <sup>2</sup> Hypertensie <sup>3,7</sup> Orthostatische hypotensie <sup>2</sup> Perifere kou	Hypertensieve crisis <sup>3,6</sup>	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Geeuwen	Strak gevoel bij de keel Neusbloeding		
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Misselijkheid (24,1%) Droge mond (13,1%)	Obstipatie Diarree Buikpijn Overgeven Dyspepsie Flatulentie	Maagdarm-Bloedingen <sup>7</sup> Gastro-enteritis Oprisping Gastritis	Stomatitis Bloed in ontlasting Ademgeur	

<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer Zelden</b>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
		Hepatitis <sup>3</sup> Verhoogde leverenzymen (ALT, AST, alkaline fosfatase) Acute leverbeschadiging	Leverfalen <sup>6</sup> Geelzucht <sup>6</sup>	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Overmatig zweten Uitslag	Nachtelijk zweten Urticaria Contactdermatitis Koud zweet Fotosensitiviteitsreacties Verhoogde neiging tot blauwe plekken	Stevens-Johnson Syndroom <sup>6</sup> Angioneurotisch oedeem <sup>6</sup>	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Skeletspierpijn Spierspasmen	Spiertijfheid Spiertrekkingen	Trismus	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
	Dysurie	Urine retentie Aarzeling om te plassen Nachtelijk plassen Polyuria Verminderde urinestroom	Abnormale urinegeur	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Erectiele disfunctie Ejaculatiestoornis Vertraagde ejaculatie	Gynaecologische bloedingen Menstruatiestoornis Seksuele disfunctie	Menopausale symptomen Galactorroe Hyperprolactinemie	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
	Vermoeidheid	Pijn op de borst <sup>7</sup> Vallen <sup>8</sup> Abnormaal gevoel Koud aanvoelen Dorst Rillingen Malaise Warm aanvoelen Verstoring van het lopen		
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewichtsafname	Gewichtstoename Verhoogd creatine fosfokinase in het bloed Verhoogd kaliumgehalte in het bloed	Bloedcholesterol verhoogd	

<sup>1</sup> Gevallen van convulsies en gevallen van tinnitus zijn ook gemeld na stopzetten van de behandeling.

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

<sup>3</sup> Zie rubriek 4.4.

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

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

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

<sup>7</sup> Niet statistisch significant verschillend van placebo.

<sup>8</sup> Vallen kwam vaker voor bij ouderen (≥65 jaar)

### *c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

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

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

In de 12 weken acute fase van drie klinische studies met duloxetine bij patiënten met diabetische neuropathische pijn, werden kleine maar statistisch significante verhogingen waargenomen van de nuchtere bloedglucose bij patiënten behandeld met duloxetine. HbA<sub>1c</sub> was stabiel bij zowel de duloxetine behandelde als de placebo behandelde patiënten. In de verlengde fase, welke tot 52 weken duurde, was er een toename van het HbA<sub>1c</sub> 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.

#### **4.9 Overdosering**

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

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

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

##### *Werkingsmechanisme*

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

##### *Farmacodynamische effecten*

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

##### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

*Depressieve stoornis:* Cymbalta 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 Cymbalta 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 Cymbalta 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.

Cymbalta 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 Cymbalta 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 recidiefpreventie werden patiënten die reageerden op 12 weken van acute behandeling met open label 60 mg eenmaal daags Cymbalta gerandomiseerd ingedeeld bij ofwel 60 mg eenmaal daags Cymbalta ofwel placebo gedurende nog eens 6 maanden. Cymbalta 60 mg eenmaal daags vertoonde een statistisch significante superioriteit in vergelijking met placebo ( $p = 0,004$ ) wat betreft het primaire eindpunt, de preventie van recidief van depressie, zoals gemeten aan de hand van de tijdsduur tot recidief. De incidentie van recidief 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 Cymbalta 60 mg eenmaal daags in oudere depressieve patiënten ( $\geq 65$  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 Cymbalta 60 mg eenmaal daags in oudere patiënten was vergelijkbaar met, zoals waargenomen bij, jong volwassenen. Echter, gegevens van oudere patiënten die blootgesteld zijn aan de maximale dosering (120 mg per dag) zijn beperkt, waardoor voorzichtigheid is geboden bij behandeling van deze populatie.

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

Cymbalta 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 Cymbalta vergeleken met placebo. Cymbalta gaf vergelijkbare resultaten als venlafaxine in de verbetering op de HAM-A totaal score.

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

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

In beide studies, werd voor Cymbalta 60 mg eenmaal daags en 60 mg tweemaal daags een significant 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 tenminste 50 % pijnreductie zijn respectievelijk 50 % en 26 %. Klinisch respons (50 % of meer verbetering in pijn) werd geanalyseerd overeenkomstig of slaperigheid wel of niet optrad bij

de patiënt gedurende de behandeling. Bij patiënten waarbij geen slaperigheid optrad was de klinische respons 47 % bij de met duloxetine behandelde patiënten en 27 % bij patiënten met placebo behandeling. 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 pijngrens reductie te bereiken gedurende vervolg behandeling.

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

#### *Pediatrische patiënten*

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cymbalta in alle subgroepen van pediatrische patiënten met depressieve stoornis, diabetische perifere neuropathische pijn en gegeneraliseerde angststoornis. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich 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.

*Metabolisme:* 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).

Speciale groepen patiënten:

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

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

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

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

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **In de capsule:**

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

**Capsule-omhulsel:**

60 mg:

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat

Titaniumdioxide (E171)

Indigokarmijn (E132)

Geel ijzeroxide (E172)

Eetbare witte inkt

Eetbare witte inkt bevat:

Titaniumdioxide (E171)

Propyleenglycol

Schellak

Povidon

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Niet bewaren boven 30°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

Cymbalta 60 mg is verkrijgbaar in verpakkingen van 28, 56, 84, 98, 100 (elke verpakking bevat 5 doosjes met 20 capsules) en 500 capsules (elke verpakking bevat 25 doosjes met 20 capsules).

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

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland.

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

EU/1/04/296/002

EU/1/04/296/003

EU/1/04/296/004

EU/1/04/296/005

EU/1/04/296/007

EU/1/04/296/008

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 17 december 2004

Datum van laatste hernieuwing: 24 juni 2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

26 juli 2011

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