

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Duloxetin AB 30 mg gélules gastro-résistantes

Duloxetin AB 60 mg gélules gastro-résistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule gastro-résistante contient 30 mg de duloxétine (sous la forme de chlorhydrate de duloxétine).
Excipient à effet notoire : chaque gélule contient 71,76 mg de saccharose.

Chaque gélule gastro-résistante contient 60 mg de duloxétine (sous la forme de chlorhydrate de duloxétine).
Excipient à effet notoire : chaque gélule contient 143,52 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Duloxetin AB 30 mg gélules gastro-résistantes

Gélules en gélatine, de taille «3», de couleur bleu opaque/blanc opaque, contenant des granulés blancs à blanc cassé, portant les mentions imprimées à l'encre noire «DLX» sur la coiffe bleue opaque et «30» sur le corps blanc opaque.

Duloxetin AB 60 mg gélules gastro-résistantes

Gélules en gélatine, de taille «1», de couleur bleu opaque/vert opaque, contenant des granulés blancs à blanc cassé, portant les mentions imprimées à l'encre noire «DLX» sur la coiffe bleue opaque et «60» sur le corps vert opaque.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du trouble dépressif majeur.

Traitement de la douleur neuropathique périphérique d'origine diabétique.

Traitement du trouble anxieux généralisé.

Duloxetin AB est indiqué chez l'adulte.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Trouble dépressif majeur :

La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre pendant ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, allant jusqu'à une posologie maximale de 120 mg par jour, ont été évaluées en termes de sécurité au cours d'études cliniques. Néanmoins, aucun

élément clinique ne suggère que les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée puissent tirer bénéfice d'une augmentation de dose.

La réponse thérapeutique s'observe généralement après 2 à 4 semaines de traitement.

Après consolidation de l'effet antidépresseur, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. Chez les patients répondant au traitement par duloxétine et ayant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, un traitement supplémentaire à long terme à une dose de 60 à 120 mg/jour pourrait être envisagé.

Trouble anxieux généralisé :

La posologie initiale recommandée chez les patients atteints d'un trouble anxieux généralisé est de 30 mg une fois par jour, à prendre pendant ou en dehors des repas. Chez les patients présentant une réponse insuffisante, augmenter la posologie à 60 mg. Cette posologie correspond à la posologie d'entretien habituelle chez la plupart des patients.

Chez les patients ayant un trouble dépressif majeur associé, la posologie initiale et d'entretien est de 60 mg une fois par jour (veuillez lire également les recommandations de posologie indiquées ci-dessus).

L'administration de posologies allant jusqu'à 120 mg par jour s'est avérée efficace et a été évaluée en termes de sécurité au cours d'études cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la posologie de 60 mg, une augmentation de la posologie jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation de la posologie doit s'effectuer en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient.

Après consolidation de la réponse thérapeutique, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois afin de prévenir les rechutes.

Douleur neuropathique périphérique d'origine diabétique :

La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre pendant ou en dehors des repas. L'administration de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une posologie maximale de 120 mg par jour et réparties en plusieurs doses équivalentes, a été évaluée en termes de sécurité au cours d'études cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine se caractérisent par une importante variabilité interindividuelle (voir rubrique 5.2). Certains patients présentant une réponse insuffisante à la posologie de 60 mg peuvent ainsi tirer bénéfice d'une augmentation posologique.

La réponse thérapeutique doit être évaluée après 2 mois. Chez les patients présentant une réponse initiale insuffisante, il est peu probable d'obtenir une réponse ultérieure après ce délai de 2 mois.

Les bénéfices du traitement doivent être régulièrement réévalués (au moins tous les trois mois) (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans pour le traitement d'un trouble dépressif majeur en raison de problèmes d'efficacité et de sécurité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

La sécurité et l'efficacité de Duloxetin AB pour le traitement du trouble anxieux généralisé chez les enfants âgés de 7 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

La sécurité et l'efficacité de Duloxetin AB pour le traitement de la douleur neuropathique périphérique d'origine diabétique n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés sur la base de l'âge seul. Néanmoins, comme avec tout médicament, la prudence est de rigueur lorsqu'on traite le patient âgé, en particulier lorsqu'on administre la posologie de 120 mg de duloxétine par jour pour le traitement du trouble dépressif majeur ou du trouble anxieux généralisé, car les données sont limitées à ce sujet (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'une maladie hépatique menant à l'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une dysfonction rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min ; voir rubrique 4.3).

Interruption du traitement

Éviter un arrêt brutal du traitement. L'arrêt du traitement par Duloxetin AB doit s'effectuer en diminuant progressivement la dose sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables apparaissent suite à une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement, la reprise de la dose prescrite au préalable peut être envisagée. Le médecin peut ensuite poursuivre la réduction de dose, mais d'une manière plus progressive.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation concomitante de duloxétine et d'inhibiteurs irréversibles et non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Maladie hépatique menant à l'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

La duloxétine ne doit pas être associée à la fluvoxamine, à la ciprofloxacine ou à l'énoxacine (qui sont des inhibiteurs puissants du CYP1A2), car ces associations induisent une élévation des concentrations plasmatiques de duloxétine (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Il est contre-indiqué d'instaurer le traitement par duloxétine chez les patients ayant une hypertension non maîtrisée susceptible de les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Manie et convulsions

La duloxétine doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant des antécédents de manie ou un diagnostic de trouble bipolaire et/ou des convulsions.

Mydriase

Des cas de mydriase ont été rapportés au cours de traitements par duloxétine. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on prescrit la duloxétine à des patients présentant une augmentation de la pression intraoculaire ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

Tension artérielle et fréquence cardiaque

La duloxétine a été associée à une augmentation de la tension artérielle et à une hypertension cliniquement significative chez certains patients. Cet effet peut être secondaire à l'action noradrénergique de la duloxétine. Des cas de crise hypertensive ont été rapportés avec la duloxétine, en particulier chez des patients ayant une hypertension préexistante. Chez les patients présentant une hypertension connue et/ou toute autre pathologie cardiaque, il est donc recommandé de contrôler la tension artérielle, en particulier pendant le premier mois du traitement. La duloxétine doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant une affection susceptible d'être aggravée par une augmentation de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle. La prudence est également de rigueur lorsqu'on associe la duloxétine à des médicaments pouvant altérer son métabolisme (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant une augmentation persistante de la tension artérielle pendant le traitement par duloxétine, envisager une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement (voir rubrique 4.8). Chez les patients ayant une hypertension non maîtrisée, le traitement par duloxétine ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de duloxétine augmentent chez les patients sous hémodialyse qui présentent une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3. Pour des informations concernant les patients ayant une dysfonction rénale légère ou modérée, voir rubrique 4.2.

Syndrome sérotoninergique / Syndrome malin des neuroleptiques

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques (SMN), une affection potentiellement mortelle, peut survenir pendant le traitement par duloxétine, surtout en cas d'association avec d'autres substances sérotoninergiques (p. ex. ISRS, IRSN, antidépresseurs tricycliques ou triptans) avec les médicaments contenant de la buprénorphine, avec des substances altérant le métabolisme de la sérotonine (p. ex. IMAO), ou avec des antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine pouvant modifier les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure : modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), instabilité du système autonome (p. ex. tachycardie, instabilité de la tension artérielle, hyperthermie), anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, troubles de la coordination) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Le syndrome sérotoninergique dans sa forme la plus grave peut ressembler au SMN, qui comprend hyperthermie, rigidité musculaire, élévation des taux sériques de créatine kinase, instabilité neuro-végétative avec de possibles fluctuations rapides des constantes vitales et des modifications sur l'état mental.

Si un traitement concomitant par duloxétine et d'autres agents sérotoninergiques/neuroleptiques susceptibles d'altérer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique et/ou dopaminergique se justifie d'un point de vue clinique, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, en particulier au début du traitement et lors des augmentations de la dose.

Millepertuis

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents en cas d'utilisation concomitante de duloxétine et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Suicide

Trouble dépressif majeur et trouble anxieux généralisé :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. Étant donné qu'une amélioration peut ne survenir qu'après quelques semaines de traitement ou plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique générale indique que le risque de suicide peut augmenter au début de la période de rétablissement.

D'autres affections psychiatriques nécessitant la prescription de duloxétine peuvent également être associées à un risque accru d'événements de type suicidaire. De plus, ces affections peuvent survenir en même temps qu'un trouble dépressif majeur. Lorsqu'on traite des patients atteints d'autres affections psychiatriques, prendre donc les mêmes précautions qu'avec les patients ayant un trouble dépressif majeur.

Les patients ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou les patients présentant déjà un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus pour avoir un risque accru de pensées suicidaires ou de comportement suicidaire, et doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo réalisées avec des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes atteints d'affections psychiatriques, a révélé que les patients âgés de moins de 25 ans sous antidépresseurs présentent un risque plus élevé de comportement suicidaire que les patients recevant le placebo.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par duloxétine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.8).

La thérapie médicamenteuse doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients, en particulier ceux présentant un risque élevé, surtout au début du traitement et après toute modification de la dose. Avertir les patients (et leurs aidants) de la nécessité de surveiller l'apparition de toute aggravation clinique, d'un comportement ou de pensées de type suicidaire et de tout changement inhabituel du comportement, et de solliciter immédiatement une aide médicale si ces symptômes surviennent.

Douleur neuropathique périphérique d'origine diabétique

Comme avec d'autres médicaments ayant une action pharmacologique similaire (antidépresseurs), des cas isolés d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par duloxétine ou peu après son arrêt. Concernant les facteurs de risque d'incidents suicidaires au cours de la dépression, voir ci-dessus. Les médecins doivent inciter les patients à signaler toute pensée ou sentiment de détresse survenant à tout moment du traitement.

Population pédiatrique (enfants et adolescents de moins de 18 ans)

La duloxétine ne doit pas être utilisée pour le traitement des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans. Au cours d'études cliniques, des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et pensées suicidaires) et une hostilité (principalement sous la forme d'une agressivité, d'un comportement d'opposition et de colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et les adolescents traités par des antidépresseurs que chez ceux traités par le placebo. Si l'on décide néanmoins de traiter le patient en raison d'une nécessité clinique, il doit faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter l'apparition éventuelle de symptômes suicidaires (voir rubrique 5.1). De plus, chez les enfants et les adolescents, il n'existe pas de données de sécurité à long terme concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental (voir rubrique 4.8).

Hémorragie

Des cas d'hémorragies anormales telles que des ecchymoses, un purpura et une hémorragie gastro-intestinale ont été rapportés avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline (IRSN), y compris la duloxétine. La duloxétine peut augmenter le risque d'hémorragie post-partum (voir rubrique 4.6). Il est conseillé d'être prudent chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments ayant un effet connu sur la fonction plaquettaire (p. ex. AINS ou acide acétylsalicylique (AAS)), ainsi que chez les patients ayant une tendance connue aux saignements.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés pendant l'administration de duloxétine, notamment des cas où les taux sériques de sodium étaient inférieurs à 110 mmol/l. L'hyponatrémie peut être secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des cas d'hyponatrémie concernait des patients âgés, en particulier lorsqu'elle était associée à des antécédents récents de déséquilibre hydrique ou à un état prédisposant à des troubles de l'équilibre hydrique. La prudence est de rigueur chez les patients

présentant un risque accru d'hyponatrémie, notamment chez les patients âgés, les patients présentant une déshydratation ou une cirrhose, ou les patients sous diurétiques.

Interruption du traitement

Les symptômes de sevrage sont fréquents lorsqu'on arrête le traitement, surtout en cas d'arrêt brutal (voir rubrique 4.8). Au cours d'études cliniques, des effets indésirables observés à l'arrêt brutal du traitement sont survenus chez environ 45 % des patients traités par duloxétine et chez 23 % des patients prenant le placebo.

Le risque de symptômes de sevrage observés avec les ISRS et les IRSN peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée et la dose du traitement ainsi que la vitesse de réduction de la dose. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont mentionnées à la rubrique 4.8. Ces symptômes sont généralement légers à modérés, mais ils peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils apparaissent habituellement durant les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais de très rares cas de symptômes de sevrage ont été signalés chez des patients ayant accidentellement omis une dose. Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement dans un délai de 2 semaines ; néanmoins chez certaines personnes, ils peuvent persister plus longtemps (2 à 3 mois ou plus). Lorsqu'on arrête le traitement, il est donc conseillé de réduire progressivement la dose de duloxétine, sur une période d'au moins 2 semaines, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Les données sont limitées concernant l'utilisation de duloxétine à la posologie de 120 mg chez les patients âgés atteints d'un trouble dépressif majeur et d'un trouble anxieux généralisé. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on traite le patient âgé avec la posologie maximale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Acathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de duloxétine a été associée au développement d'une acathisie, une affection se caractérisant par une agitation subjectivement déplaisante ou pénible et par la nécessité de bouger souvent s'accompagnant d'une incapacité à rester immobile, en position assise ou debout. La survenue de cette affection est plus probable au cours des premières semaines du traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la posologie peut s'avérer néfaste.

Médicaments contenant de la duloxétine

La duloxétine est disponible sous différentes marques dans plusieurs indications (traitement de la douleur neuropathique d'origine diabétique, trouble dépressif majeur, trouble anxieux généralisé et incontinence urinaire d'effort). L'utilisation simultanée de plusieurs de ces médicaments doit être évitée.

Hépatite/augmentation des taux d'enzymes hépatiques

Des cas d'atteinte hépatique, notamment des élévations sévères des taux d'enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale), d'hépatite et d'ictère ont été mentionnés avec la duloxétine (voir rubrique 4.8). La plupart de ces cas sont survenus pendant les premiers mois du traitement. L'atteinte hépatique était principalement de type hépatocellulaire. La duloxétine doit s'utiliser avec prudence chez les patients traités par d'autres médicaments associés à une atteinte hépatique.

Dysfonctionnement sexuel

Les inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine (ISR)/inhibiteurs de la noradrénaline de la sérotonine (ISR) peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir la section 4.8). Il y a eu des rapports de dysfonctionnement sexuel de longue durée où les symptômes ont continué en dépit de l'arrêt des ISSR/SNRI.

Saccharose

Duloxetin AB contient du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par capsule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : En raison du risque de syndrome sérotoninergique, la duloxétine ne doit pas être utilisée en association avec des inhibiteurs irréversibles et non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO) ni pendant les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO. En raison de la demi-vie de la duloxétine, respecter un délai d'au moins 5 jours après l'arrêt du traitement par duloxétine avant de débiter un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante de duloxétine avec des IMAO réversibles et sélectifs tels que le moclobémide n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'antibiotique linézolide, un IMAO réversible et non sélectif, ne doit pas être administré aux patients traités par duloxétine (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP1A2 : Le CYP1A2 étant impliqué dans le métabolisme de la duloxétine, l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 est susceptible d'induire une augmentation des concentrations de duloxétine. La fluvoxamine (à raison de 100 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP1A2, a induit une réduction d'environ 77 % de la clairance plasmatique apparente de la duloxétine et a augmenté l'ASC_{0-t} d'un facteur 6. La duloxétine ne doit donc pas être administrée en association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2, tels que la fluvoxamine (voir rubrique 4.3).

Médicaments agissant sur le SNC : Le risque lié à l'utilisation de la duloxétine en association avec d'autres médicaments actifs sur le SNC n'a pas été systématiquement évalué, à l'exception des cas décrits dans cette rubrique. Par conséquent, il est conseillé d'être prudent en cas d'association de la duloxétine avec d'autres médicaments ou substances à action centrale, y compris l'alcool et les médicaments sédatifs (p. ex. benzodiazépines, morphinomimétiques, antipsychotiques, phénobarbital, antihistaminiques sédatifs).

Agents sérotoninergiques : De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été mentionnés chez des patients traités par des ISRS/IRSN en association avec des médicaments sérotoninergiques. Il est conseillé d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de duloxétine avec des antidépresseurs sérotoninergiques tels que les ISRS, les IRSN, des antidépresseurs tricycliques comme la clomipramine ou l'amitriptyline, des IMAO comme le moclobémide ou le linézolide, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou les triptans, le tramadol, la péthidine et le tryptophane (voir rubrique 4.4).

Médicaments contenant de la buprénorphine

Duloxetin AB doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré de manière concomitante avec des médicaments contenant de la buprénorphine, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

Effet de la duloxétine sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP1A2 : La pharmacocinétique de la théophylline, un substrat du CYP1A2, ne s'est pas significativement modifiée en cas d'administration concomitante de duloxétine (à raison de 60 mg deux fois par jour).

Médicaments métabolisés par le CYP2D6 : La duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. En cas d'administration concomitante de duloxétine, à raison de 60 mg deux fois par jour, et d'une dose unique de désipramine, un substrat du CYP2D6, l'ASC de la désipramine était multipliée par 3. L'administration concomitante de duloxétine (à raison de 40 mg deux fois par jour) et de toltérodine (à raison de 2 mg deux fois par jour), l'ASC à l'état d'équilibre de la toltérodine augmente de 71 %, mais ne modifie pas la pharmacocinétique de son métabolite actif 5-hydroxy. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé. Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration concomitante de duloxétine et de médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 (rispéridone, antidépresseurs tricycliques (ATC) tels que la nortriptyline, l'amitriptyline et l'imipramine), en particulier s'ils présentent un index thérapeutique étroit (p. ex. flécaïnide, propafénone et métoprolol).

Contraceptifs oraux et autres médicaments stéroïdiens : Les résultats d'études *in vitro* démontrent que la duloxétine n'est pas un inducteur de l'activité catalytique du CYP3A. Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée *in vivo*.

Anticoagulants et agents antiplaquettaires : Vu la possibilité de risque hémorragique accru secondaire à une interaction pharmacodynamique, la prudence est de rigueur lorsqu'on associe la duloxétine avec des anticoagulants oraux ou des agents antiplaquettaires. De plus, une augmentation de l'INR a été rapportée en cas d'administration concomitante de duloxétine chez des patients sous warfarine. Néanmoins, au cours d'une étude de pharmacologie clinique réalisée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de duloxétine et de warfarine n'a induit à l'état d'équilibre aucune modification cliniquement significative de l'INR par rapport à sa valeur initiale, ni aucune modification de la pharmacocinétique de la R- ou de la S-warfarine.

Effets d'autres médicaments sur la duloxétine

Antiacides et antagonistes des récepteurs H₂ : L'administration concomitante de duloxétine et d'antiacides à base d'aluminium et de magnésium, ou de duloxétine et de famotidine, n'a induit aucun effet significatif sur la vitesse ou le degré d'absorption de la duloxétine après l'administration orale d'une dose de 40 mg.

Inducteurs du CYP1A2 : Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que les concentrations plasmatiques de duloxétine étaient presque réduites de moitié chez les fumeurs, par comparaison aux non-fumeurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des niveaux d'exposition systémique (ASC) à la duloxétine qui sont inférieurs à l'exposition clinique maximale (voir rubrique 5.3).

Deux larges études observationnelles ne suggèrent pas d'augmentation globale du risque de malformation congénitale majeure (l'une conduite aux Etats-Unis incluant 2500 femmes exposées à la duloxétine au cours du premier trimestre de grossesse et l'autre dans l'Union Européenne incluant 1500 femmes exposées à la duloxétine au cours du premier trimestre de grossesse). L'analyse portant sur des malformations spécifiques telles que des malformations cardiaques ne montre pas de résultats concluants.

Dans l'étude européenne, l'exposition maternelle à la duloxétine en fin de grossesse (à tout moment entre la 20^{ème} semaine de grossesse et l'accouchement) a été associée à un risque accru d'accouchement prématuré (moins de 2 fois, correspondant à environ 6 naissances prématurées supplémentaires pour 100 femmes traitées par duloxétine en fin de grossesse). Les accouchements prématurés sont survenus en majorité entre la 35^{ème} et la 36^{ème} semaine de grossesse. Cette association n'a pas été observée dans l'étude américaine.

Les données observationnelles américaines ont fourni des preuves d'un risque accru (moins de 2 fois) d'hémorragie post-partum suite à une exposition à la duloxétine dans le mois précédant la naissance.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Même si aucune étude n'a examiné le lien existant entre l'HPPN et le traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la duloxétine, compte tenu du mécanisme d'action commun (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nouveau-né issu d'une mère ayant utilisé la duloxétine en fin de grossesse. Les symptômes de sevrage observés avec la duloxétine sont notamment : hypotonie, tremblements, nervosité, difficultés à s'alimenter, détresse

respiratoire et convulsions. La majorité des cas sont survenus à la naissance ou dans les quelques jours suivant la naissance.

La duloxétine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés du traitement justifient les risques potentiels pour le fœtus. Conseiller aux femmes d'avertir leur médecin si elles tombent enceintes ou si elles souhaitent tomber enceintes pendant le traitement.

Allaitement

Une étude réalisée sur 6 patientes en période de lactation qui n'allaitaient pas leur enfant a révélé que la duloxétine est excrétée en très faibles quantités dans le lait maternel. La dose quotidienne estimée pour un nourrisson, exprimée en mg/kg, correspond à environ 0,14 % de la dose maternelle (voir rubrique 5.2). Etant donné qu'on ignore si l'utilisation de duloxétine est sûre chez les nourrissons, le traitement par duloxétine n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité

La duloxétine n'a aucun effet sur la fertilité masculine, et des effets sur la fertilité féminine n'ont été observés qu'avec des doses induisant une toxicité maternelle.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La duloxétine peut être associée à une sédation et à des étourdissements. Avertir les patients qu'ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines s'ils présentent une sédation ou des étourdissements.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients sous duloxétine étaient : nausées, céphalées, sécheresse buccale, somnolence et étourdissements. Néanmoins, la majorité des effets indésirables fréquents étaient légers à modérés ; ils apparaissent généralement au début du traitement et la plupart de ces effets tendent à disparaître au cours de la poursuite du traitement.

b. Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 mentionne les effets indésirables rapportés au cours de déclarations spontanées et au cours d'études cliniques.

Tableau 1 : Effets indésirables

Estimation des fréquences : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
<i>Infections et infestations</i>					
		Laryngite			
<i>Affections du système immunitaire</i>					
			Réaction anaphylactique Hypersensibilité		
<i>Affections endocriniennes</i>					
			Hypothyroïdie		

<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>					
	Diminution de l'appétit	Hyperglycémie (en particulier rapportée chez les patients diabétiques)	Déshydratation Hyponatrémie SIADH ⁶		
<i>Affections psychiatriques</i>					
	Insomnie Agitation Diminution de la libido Anxiété Troubles de l'orgasme Rêves anormaux	Idées suicidaires ^{5,7} Troubles du sommeil Bruxisme Désorientation Apathie	Comportement suicidaire ^{5,7} Manie Hallucinations Agressivité et colère ⁴		
<i>Affections du système nerveux</i>					
Céphalées Somnolence	Étourdissements Léthargie Tremblements Paresthésies	Myoclonies Acatésie ⁷ Nervosité Troubles de l'attention Dysgueusie Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos Sommeil de mauvaise qualité	Syndrome sérotoninergique ⁶ Convulsions ¹ Agitation psychomotrice ⁶ Symptômes extrapyramidaux ⁶		
<i>Affections oculaires</i>					
	Vision trouble	Mydriase Troubles de la vision	Glaucome		
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>					
	Acouphènes ¹	Vertiges Otalgie			
<i>Affections cardiaques</i>					
	Palpitations	Tachycardie Arythmies supraventriculaires, principalement fibrillation auriculaire			Cardiomyopathie de stress (syndrome de Takotsubo)
<i>Affections vasculaires</i>					
	Augmentation de la tension artérielle ³ Bouffées vasomotrices	Syncopé ² Hypertension ^{3,7} Hypotension orthostatique ² Froideur des extrémités	Crise hypertensive ^{3,6}		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>					
	Bâillements	Sensation	Pneumopathie		

		d'oppression de la gorge Epistaxis	interstitielle ¹⁰ Pneumonie à éosinophiles ⁶		
<i>Affections gastro-intestinales</i>					
Nausées Sécheresse buccale	Constipation Diarrhée Douleur abdominale Vomissements Dyspepsie Flatulence	Hémorragie gastro-intestinale ⁷ Gastroentérite Eructations Gastrite Dysphagie	Stomatite Émission de selles sanglantes Halitose Colite microscopique ⁹		
<i>Affections hépatobiliaires</i>					
		Hépatite ³ Élévation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline) Atteinte hépatique aiguë	Insuffisance hépatique ⁶ Ictère ⁶		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					
	Hypersudation Éruption cutanée	Sueurs nocturnes Urticaire Dermatite de contact Sueurs froides Réactions de photosensibilité Augmentation de la tendance aux ecchymoses	Syndrome de Stevens-Johnson ⁶ Œdème angioneurotique ⁶	Vascularite cutanée	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>					
	Douleur musculo-squelettique Spasmes musculaires	Tension musculaire Contractions musculaires	Trismus		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>					
	Dysurie Pollakiurie	Rétention urinaire Retard mictionnel Nycturie Polyurie Diminution du débit urinaire	Odeur anormale de l'urine		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>					
	Dysfonction érectile Troubles de l'éjaculation Retard de l'éjaculation	Hémorragie gynécologique Troubles menstruels Dysfonction sexuelle Douleur	Symptômes de ménopause Galactorrhée Hyperprolactinémie Hémorragie post-partum ⁶		

		testiculaire			
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>					
	Chutes ⁸ Fatigue	Douleur thoracique ⁷ Sensation anormale Sensation de froid Soif Frissons Malaise Sensation de chaleur Troubles de la marche			
<i>Investigations</i>					
	Perte de poids	Prise de poids Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase Augmentation de la kaliémie	Augmentation des taux sanguins de cholestérol		

¹ Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après l'arrêt du traitement.

² Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés, en particulier au début du traitement.

³ Voir rubrique 4.4.

⁴ Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés, en particulier au début du traitement ou après l'arrêt du traitement.

⁵ Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par duloxétine ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

⁶ Fréquence estimée des effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation ; non observés au cours des études cliniques contrôlées par placebo.

⁷ Aucune différence statistiquement significative par rapport au placebo.

⁸ Les chutes étaient plus fréquentes chez les patients âgés (≥ 65 ans).

⁹ Fréquence estimée sur la base des données de tous les essais cliniques.

¹⁰ Fréquence estimée basée sur des essais cliniques contrôlés par placebo.

c. Description d'effets indésirables spécifiques

L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement en cas d'arrêt brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont : étourdissements, troubles sensoriels (notamment paresthésies ou sensations de décharge électrique, en particulier dans la tête), troubles du sommeil (notamment insomnie et rêves intenses), fatigue, somnolence, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, myalgies, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertige.

Généralement, pour les ISRS et les IRSN, ces symptômes sont légers à modérés et spontanément résolutifs, même s'ils peuvent s'avérer sévères et/ou prolongés chez certains patients. Lorsque le traitement par duloxétine n'est plus nécessaire, il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose pour arrêter le traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Au cours de la phase aiguë de 12 semaines de trois études cliniques évaluant la duloxétine chez les patients souffrant de douleur neuropathique d'origine diabétique, des augmentations faibles mais statistiquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients sous duloxétine. Les taux de HbA_{1c} étaient stables chez les patients sous duloxétine et chez les patients recevant le placebo. Au cours de la phase

d'extension de ces études, qui a duré jusqu'à 52 semaines, les taux d'HbA_{1c} augmentaient dans les deux groupes, duloxétine et traitement standard, mais l'augmentation moyenne était 0,3 % plus élevée dans le groupe duloxétine. On observait également une légère augmentation de la glycémie à jeun et des taux de cholestérol total dans le groupe duloxétine, tandis que les tests de laboratoire ont mis en évidence une légère réduction de ces paramètres dans le groupe recevant le traitement standard.

Chez les patients sous duloxétine, l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque ne différait pas de celui observé chez les patients recevant le placebo. Les mesures des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB n'ont révélé aucune différence cliniquement significative entre les groupes traités par duloxétine et les groupes recevant le placebo.

d. Population pédiatrique

Au total, 509 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans atteints d'un trouble dépressif majeur et 241 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans atteints d'un trouble anxieux généralisé ont été traités par duloxétine au cours d'études cliniques. De manière générale, le profil des effets indésirables de la duloxétine chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez les adultes.

Au total, 467 patients pédiatriques initialement randomisés pour recevoir la duloxétine au cours d'études cliniques, ont présenté une réduction moyenne du poids de 0,1 kg à 10 semaines, par comparaison à 353 patients sous placebo ayant présenté une augmentation moyenne du poids de 0,9 kg. Ensuite, durant la phase d'extension de quatre à six mois, les patients tendaient en moyenne à revenir à leur percentile de poids estimé à l'état initial, sur base des données de population issues de patients appariés de même âge et de même sexe.

Au cours d'études d'une durée allant jusqu'à 9 mois, une réduction globale moyenne de 1 % du percentile de taille (réduction de 2 % chez les enfants (âgés de 7 à 11 ans) et augmentation de 0,3 % chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans)) a été observée chez les patients pédiatriques sous duloxétine (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

l'Agence Fédérale des médicaments et produits de santé

www.afmmps.be

Division vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmmps.be

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage de duloxétine ont été rapportés avec des doses de 5 400 mg de duloxétine, utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments. Des décès sont survenus, principalement en cas de surdosages mixtes, mais également avec la duloxétine utilisée seule à une dose d'environ 1 000 mg. Les signes et symptômes d'un surdosage (duloxétine utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments) sont : somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, convulsions, vomissements et tachycardie.

On ne connaît aucun antidote spécifique pour la duloxétine, mais en cas d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, un traitement spécifique peut être envisagé (p. ex. administration de cyproheptadine et/ou contrôle de la température). Assurer la perméabilité des voies aériennes. Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque et les signes vitaux, en complément des mesures de soutien appropriées et d'un traitement symptomatique adéquat. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est réalisé peu après l'ingestion ou chez les patients symptomatiques. L'administration de charbon activé peut s'avérer utile pour limiter l'absorption. La duloxétine présente un volume de distribution élevé et il est donc peu probable que la diurèse forcée, l'hémo perfusion et l'exsanguinotransfusion soient bénéfiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs, code ATC : N06AX21.

Mécanisme d'action

La duloxétine est un inhibiteur combiné de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA). Elle inhibe faiblement la recapture de la dopamine et n'a aucune affinité significative pour les récepteurs histaminergiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques. La duloxétine induit une augmentation dose-dépendante des taux extracellulaires de sérotonine et de noradrénaline dans différentes zones du cerveau chez l'animal.

Effets pharmacodynamiques

La duloxétine a induit une normalisation des seuils de douleur dans plusieurs modèles précliniques de douleur neuropathique et inflammatoire et elle a atténué le comportement algique dans un modèle de douleur persistante. On pense que l'action inhibitrice de la duloxétine sur la douleur résulte de la potentialisation des voies descendantes inhibitrices de la douleur au niveau du système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique

Trouble dépressif majeur : La duloxétine a été étudiée au cours d'un programme clinique incluant 3 158 patients (soit une exposition de 1 285 patients-années) et évaluant la dépression majeure selon les critères du DSM-IV. L'efficacité de Duloxetin AB à la posologie recommandée de 60 mg une fois par jour a été démontrée au cours des trois études en phase aiguë, randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle avec une dose fixe de duloxétine chez des patients ambulatoires adultes atteints d'un trouble dépressif majeur. Globalement, l'efficacité de Duloxetin AB a été démontrée à des doses quotidiennes comprises entre 60 et 120 mg au cours de cinq études sur sept, réalisées à court terme avec une dose fixe, randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle chez des patients ambulatoires adultes atteints d'un trouble dépressif majeur.

La duloxétine a présenté une supériorité statistique par rapport au placebo, mesurée par l'amélioration du score total à l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton en 17 points (HAM-D17, qui prend en considération les symptômes émotionnels et somatiques de la dépression). Les taux de réponse et de rémission étaient également significativement plus élevés d'un point de vue statistique avec Duloxetin AB qu'avec le placebo. Seul un faible nombre des patients inclus dans les études cliniques pivots présentait une dépression sévère (score initial HAM-D > 25).

Au cours d'une étude de prévention des rechutes, les patients ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 12 semaines par Duloxetin AB 60 mg une fois par jour, ont été randomisés pour recevoir Duloxetine 60 mg une fois par jour ou le placebo, pendant 6 mois supplémentaires. Le traitement par Duloxetine 60 mg une fois par jour a présenté une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo ($p = 0,004$), en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire, qui était la prévention d'une rechute dépressive, mesurée par le délai de survenue d'une rechute. L'incidence des rechutes pendant la phase de suivi de 6 mois, réalisée en double aveugle, était de respectivement 17 % et 29 % sous duloxétine et placebo.

Pendant un traitement de 52 semaines contrôlé par placebo et reçu en double aveugle, les patients atteints d'un TDM récurrent et traités par duloxétine présentaient une période asymptomatique significativement plus longue ($p < 0,001$) que les patients randomisés pour recevoir le placebo. Tous les patients avaient présenté une réponse préalable pendant la phase de traitement en ouvert par duloxétine (28 à 34 semaines), à une dose de 60 à 120 mg/jour. Pendant la phase de traitement de 52 semaines contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle, 14,4 % des patients sous duloxétine et 33,1 % des patients sous placebo ont présenté une réapparition de leurs symptômes dépressifs ($p < 0,001$).

L'effet de Duloxetin AB à raison de 60 mg une fois par jour chez les patients âgés atteints de dépression (≥ 65 ans) a été spécifiquement évalué au cours d'une étude qui a révélé une différence statistiquement significative au niveau de la réduction du score à l'échelle HAM-D17 chez les patients traités par duloxétine, par rapport aux patients sous placebo. La tolérance à un traitement par Duloxetin AB 60 mg une fois par jour était comparable chez les patients âgés et chez les adultes plus jeunes. Néanmoins, les données sur les patients âgés exposés à la dose maximale (120 mg par jour) sont limitées et il est donc recommandé d'être prudent lorsqu'on traite cette population.

Trouble anxieux généralisé

La duloxétine a présenté une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo au cours des cinq études réalisées, qui incluaient quatre études à court terme, randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle, et une étude de prévention des rechutes réalisée chez des patients adultes atteints d'un trouble anxieux généralisé.

La duloxétine a présenté une supériorité statistique par rapport au placebo, mesurée par l'amélioration du score total à l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAM-A) et par le score global d'altération fonctionnelle à l'échelle d'incapacité de Sheehan (*Sheehan Disability Scale*, SDS). Les taux de réponse et de rémission étaient également plus élevés avec Duloxetin AB qu'avec le placebo. La duloxétine a présenté des résultats d'efficacité comparables à ceux de la venlafaxine en termes d'amélioration du score total à l'échelle HAM-A.

Au cours d'étude de prévention des rechutes, les patients répondant à un traitement en aigu en ouvert de 6 mois par duloxétine, ont été randomisés pour recevoir Duloxetin AB ou le placebo pendant 6 mois supplémentaires. Duloxetin AB à raison de 60 mg à 120 mg une fois par jour a présenté une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,001$) pour la prévention des rechutes, mesurée par le délai de survenue d'une rechute. L'incidence des rechutes pendant la phase de suivi de 6 mois en double aveugle était de 14 % pour Duloxetin AB et de 42 % pour le placebo.

L'efficacité de Duloxetin AB à raison de 30 à 120 mg (dose flexible) une fois par jour a été évaluée chez des patients âgés (> 65 ans) atteints d'un trouble anxieux généralisé au cours d'une étude qui a mis en évidence une amélioration statistiquement significative du score total HAM-A chez les patients sous duloxétine, par comparaison aux patients sous placebo. L'efficacité et la sécurité de Duloxetin AB à raison de 30 à 120 mg une fois par jour étaient similaires chez les patients âgés atteints d'un trouble anxieux généralisé à celles qui ont été observées au cours des études réalisées chez des patients adultes plus jeunes. Néanmoins, les données sont limitées chez les patients âgés exposés à la dose maximale (120 mg par jour) ; il est donc recommandé d'être prudent lorsqu'on utilise cette dose au sein de la population âgée.

Douleur neuropathique périphérique d'origine diabétique :

L'efficacité de Duloxetin AB en tant que traitement de la douleur neuropathique d'origine diabétique a été démontrée au cours de deux études à dose fixe, randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle durant 12 semaines chez des patients adultes (âgés de 22 à 88 ans) ayant une douleur neuropathique d'origine diabétique depuis au moins 6 mois. Les patients présentant les critères de diagnostic de trouble dépressif majeur ont été exclus de ces études. Le critère d'évaluation primaire était la moyenne hebdomadaire des scores moyens de douleur sur 24 heures, évalués par les patients à l'aide de l'échelle de Likert à 11 points et consignés dans un carnet journalier.

Dans les deux études, Duloxetin AB à raison de 60 mg une fois par jour et de 60 mg deux fois par jour a induit une réduction significative de la douleur par rapport au placebo. Chez certains patients, l'effet s'observait au cours de la première semaine du traitement. La différence au niveau de l'amélioration moyenne n'était pas significative entre les deux bras de traitement actif. Une réduction de la douleur d'au moins 30 % a été constatée chez environ 65 % des patients traités par duloxétine et 40 % des patients sous placebo. Les chiffres correspondants pour une réduction de la douleur d'au moins 50 % étaient de respectivement 50 % et 26 %. Les taux de réponse clinique (réduction de la douleur d'au moins 50 %) ont été analysés en fonction de la présence ou de l'absence d'une somnolence pendant le traitement. Chez les patients ne présentant pas de somnolence, une réponse clinique était observée chez 47 % des patients traités par duloxétine et chez 27 % des patients sous

placebo. Les taux de réponse clinique chez les patients présentant une somnolence étaient de 60 % sous duloxétine et 30 % sous placebo. Les patients ne présentant pas une réduction de la douleur de 30 % dans les 60 jours suivant le début du traitement avaient peu de chances d'atteindre ce niveau en poursuivant le traitement.

Au cours d'une étude de long terme, non contrôlée et réalisée en ouvert, la réduction de la douleur chez les patients répondant à un traitement en aigu de 8 semaines par Duloxetin AB 60 mg une fois par jour s'est maintenue pendant une durée supplémentaire de 6 mois ; cette réduction était mesurée par la variation de l'évaluation du point douleur moyenne sur 24 heures, à l'aide du questionnaire BPI (*Brief Pain Inventory*, questionnaire court sur la douleur).

Population pédiatrique

La duloxétine n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 7 ans. Deux études cliniques randomisées, réalisées en double aveugle et en groupes parallèles, ont été menées sur 800 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans et atteints d'un trouble dépressif majeur (voir rubrique 4.2). Ces deux études incluaient une phase en aigu de 10 semaines, contrôlée par placebo et comparateur actif (fluoxétine), suivie d'une phase d'extension de six mois, contrôlée par comparateur actif. Ni le bras duloxétine (30 à 120 mg) ni le bras comparateur actif (fluoxétine 20 à 40 mg) ne présentaient une différence statistiquement significative par rapport au placebo, au niveau de la variation, entre l'état initial et la fin de l'étude, du score total à l'échelle d'évaluation révisée de la dépression chez l'enfant (CDRS-R, *Children's Depression Rating Scale-Revised*). L'interruption du traitement en raison d'effets indésirables était plus fréquente chez les patients traités par duloxétine que chez les patients sous fluoxétine, et l'effet indésirable principalement concerné était les nausées. Pendant la phase de traitement en aigu de 10 semaines, des cas de comportement suicidaire ont été mentionnés (duloxétine 0/333 [0 %], fluoxétine 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Pendant la durée totale de 36 semaines de l'étude, 6 patients des 333 patients initialement randomisés pour recevoir la duloxétine et 3 patients des 225 patients initialement randomisés pour recevoir la fluoxétine, ont présenté un comportement suicidaire (incidence ajustée en fonction de l'exposition : 0,039 événement par année-patient pour la duloxétine et 0,026 pour la fluoxétine). De plus, un patient passé de la prise du placebo au traitement par duloxétine a présenté un comportement suicidaire pendant la prise de duloxétine.

Une étude randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo a été menée sur 272 patients âgés de 7 à 17 ans et atteints d'un trouble anxieux généralisé. L'étude comportait une phase en aigu de 10 semaines contrôlée par placebo, suivie d'une phase d'extension de 18 semaines de traitement. Un schéma à dose flexible était utilisé au cours de cette étude, afin d'appliquer une lente augmentation de la dose, de 30 mg une fois par jour à des doses plus élevées (maximum 120 mg une fois par jour). Le traitement par duloxétine a induit une plus grande amélioration statistiquement significative des symptômes du TAG, mesurée par le score de sévérité du TAG à l'échelle PARS (différence moyenne de 2,7 points entre la duloxétine et le placebo [IC à 95 % : 1,3-4,0]), après 10 semaines de traitement. Le maintien de l'effet n'a pas été évalué. Pendant la phase de traitement en aigu de 10 semaines, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes duloxétine et placebo en ce qui concerne l'interruption du traitement en raison d'effets indésirables. Deux patients passés de la prise du placebo au traitement par duloxétine après la phase initiale de l'étude, ont présenté des comportements suicidaires pendant la prise de duloxétine au cours de la phase d'extension. Aucune conclusion n'a été tirée concernant le rapport global bénéfice/risque dans ce groupe d'âge (voir également rubriques 4.2 et 4.8).

Une étude a été réalisée chez des patients pédiatriques atteints de syndrome de fibromyalgie primaire juvénile (JPFS) dans laquelle le groupe traité par la duloxétine ne s'est pas séparé du groupe placebo pour la mesure principale d'efficacité. Par conséquent, il n'y a aucune preuve d'efficacité dans cette population de patients pédiatriques. L'étude parallèle randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de la duloxétine a été menée chez 184 adolescents âgés de 13 à 18 ans (âge moyen 15,53 ans) atteints de JPFS. L'étude comprenait une période en double aveugle de 13 semaines au cours de laquelle les patients ont été randomisés pour recevoir de la duloxétine 30 mg / 60 mg ou un placebo par jour. La duloxétine n'a pas montré d'efficacité dans la réduction de la douleur telle que mesurée par la mesure principale du critère d'évaluation du score moyen de la douleur (BPA): la variation moyenne des moindres carrés (LS) par rapport au départ du score moyen de la

douleur BPI à 13 semaines était de -0,97 dans le groupe placebo, comparé à -1,62 dans le groupe duloxétine 30/60 mg ($p = 0,052$). Les résultats d'innocuité de cette étude étaient conformes au profil d'innocuité connu de la duloxétine.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Duloxetin AB dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du trouble dépressif majeur, de la douleur neuropathique périphérique d'origine diabétique et du trouble anxieux généralisé. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La duloxétine est administrée sous forme d'un seul énantiomère. La duloxétine est principalement métabolisée par des enzymes oxydatives (CYP1A2 et enzyme polymorphe CYP2D6), puis par conjugaison. La pharmacocinétique de la duloxétine se caractérise par une importante variabilité interindividuelle (généralement 50 à 60 %), en partie liée au sexe, à l'âge, à la consommation tabagique et au type de métaboliseur pour le CYP2D6.

Absorption : La duloxétine est bien absorbée après administration orale, avec une C_{max} atteinte 6 heures après l'administration. La biodisponibilité orale absolue de la duloxétine est comprise entre 32 et 80 % (moyenne de 50 %). La prise d'aliments retarde le délai d'obtention des concentrations maximales de 6 à 10 heures et diminue légèrement le degré d'absorption (environ 11 %). Ces modifications ne sont pas cliniquement significatives.

Distribution : Le taux de liaison de la duloxétine aux protéines plasmatiques est d'environ 96 %. Elle se lie à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine acide. La liaison aux protéines ne se modifie pas en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Biotransformation : La duloxétine est fortement métabolisée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire. Les deux cytochromes P450-2D6 et 1A2 catalysent la formation des deux principaux métabolites, le glucuroconjugué de la 4-hydroxyduloxétine et le sulfoconjugué de la 5-hydroxy-6-méthoxyduloxétine. Sur la base des données *in vitro*, les métabolites circulants de la duloxétine sont considérés comme étant pharmacologiquement inactifs. La pharmacocinétique de la duloxétine chez les patients dits « métaboliseurs lents pour le CYP2D6 » n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Des données limitées suggèrent que les taux plasmatiques de duloxétine sont plus élevés chez ces patients.

Elimination : La demi-vie d'élimination de la duloxétine varie de 8 à 17 heures (moyenne de 12 heures). Après l'administration d'une dose intraveineuse, la clairance plasmatique de la duloxétine varie de 22 l/h à 46 l/h (moyenne de 36 l/h). Après l'administration d'une dose orale, la clairance plasmatique apparente de la duloxétine est comprise entre 33 et 261 l/h (moyenne : 101 l/h).

Populations particulières

Sexe : Des différences pharmacocinétiques ont été observées entre les hommes et les femmes (la clairance plasmatique apparente est environ 50 % plus faible chez les femmes). En raison du chevauchement des valeurs de clairance, les différences pharmacocinétiques sur base du sexe ne justifient pas de recommander l'utilisation d'une dose plus faible chez les femmes.

Age : Des différences pharmacocinétiques ont été observées entre les femmes jeunes et âgées (≥ 65 ans) (l'ASC augmente d'environ 25 % et la demi-vie est environ 25 % plus longue chez les femmes âgées), mais l'amplitude de ces modifications n'est pas suffisante pour justifier un ajustement de la dose. En guise de recommandation générale, la prudence est de rigueur lorsqu'on traite les patients âgés (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale : Les patients sous dialyse atteints d'une insuffisance rénale terminale (ESDR) présentaient des valeurs de C_{max} et d'ASC de la duloxétine 2 fois plus élevées que les sujets sains. Les données

pharmacocinétiques sur la duloxétine sont limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de la duloxétine se modifie en cas de maladie hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Par rapport aux sujets sains, la clairance plasmatique apparente de la duloxétine était inférieure de 79 %, la demi-vie terminale apparente était 2,3 fois plus longue et l'ASC était 3,7 fois plus élevée chez les patients ayant une maladie hépatique modérée. La pharmacocinétique de la duloxétine et de ses métabolites n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou sévère.

Femmes allaitantes : L'élimination de la duloxétine a été étudiée chez 6 femmes allaitantes ayant accouché depuis au moins 12 semaines. La duloxétine est détectée dans le lait maternel, et les concentrations à l'état d'équilibre dans le lait maternel correspondent à environ un quart des concentrations plasmatiques. La quantité de duloxétine excrétée dans le lait maternel est d'environ 7 µg/jour pour une posologie de 40 mg deux fois par jour. L'allaitement n'a pas modifié la pharmacocinétique de la duloxétine.

Population pédiatrique : Après l'administration orale d'une dose de 20 à 120 mg une fois par jour, la pharmacocinétique de la duloxétine chez les patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans et atteints d'un trouble dépressif majeur a été caractérisée en utilisant des analyses de modélisation de population sur la base des données issues de 3 études. Chez les patients pédiatriques, les concentrations plasmatiques de duloxétine à l'état d'équilibre, estimées selon cette modélisation, se situaient généralement dans l'intervalle des concentrations observées chez les patients adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

La duloxétine n'était pas génotoxique au cours d'une batterie de tests standards et elle n'était pas carcinogène chez le rat.

Au cours de l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat, des cellules polynuclées ont été observées dans le foie, en l'absence de toute autre anomalie histopathologique. On ignore le mécanisme sous-jacent et la signification clinique de cette observation. Des souris femelles ayant reçu de la duloxétine pendant 2 ans ont présenté une incidence plus élevée d'adénomes et de carcinomes hépatiques, uniquement à la posologie élevée (144 mg/kg/jour), mais ces effets étaient considérés comme étant secondaires à l'induction des enzymes microsomales hépatiques. On ignore si ces données observées chez la souris peuvent s'appliquer à l'être humain. Des rats femelles ayant reçu de la duloxétine (45 mg/kg/jour) avant et pendant l'accouplement, et au début de gestation, ont présenté une réduction de la consommation de nourriture et du poids corporel, une perturbation du cycle oestral, une diminution du taux de naissances vivantes et de survie de la progéniture, ainsi qu'un retard de croissance de la progéniture, à des niveaux d'exposition systémique estimés comme étant tout au plus équivalents à l'exposition clinique maximale (ASC). Au cours d'une étude de toxicité embryonnaire réalisée chez le lapin, une incidence plus élevée de malformations cardiovasculaires et squelettiques a été observée à des niveaux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique maximale (ASC). Aucune malformation n'a été observée au cours d'une autre étude évaluant une dose plus élevée d'un autre sel de duloxétine. Au cours d'études de toxicité prénatale/postnatale réalisées chez le rat, la duloxétine a induit des effets indésirables comportementaux chez les descendants, à des niveaux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique maximale (ASC).

Des études réalisées sur de jeunes rats ont révélé des effets transitoires sur le comportement neurologique ainsi qu'une réduction significative du poids corporel et de la consommation de nourriture, une induction des enzymes hépatiques et une vacuolisation hépatocellulaire à une posologie de 45 mg/kg/jour. Le profil général de toxicité de la duloxétine chez les jeunes rats était similaire à celui observé chez les rats adultes. La dose sans effet indésirable observé a été établie à 20 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules :

Sphères en sucre (saccharose et amidon de maïs)
Hypromellose de type 2910 (5cP)
Hydroxypropylcellulose (de faible viscosité)
Crospovidone (type B)
Talc
Citrate de triéthyle
Dioxyde de titane (E 171)
Phtalate d'hypromellose

Enveloppe des gélules :

Coiffe :

Dioxyde de titane (E 171)
Bleu FD & C (E132)
Gélatine
Laurylsulfate de sodium

Corps :

Oxyde de fer jaune (E172) (uniquement pour les gélules à 60 mg)
Dioxyde de titane (E 171)
Bleu FD & C (E132) (uniquement pour les gélules à 60 mg)
Gélatine
Laurylsulfate de sodium

Encre d'impression :

Gomme laque
Propylèneglycol
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Duloxetin AB sont disponibles en emballage sous plaquettes en PVC/polyamide/aluminium/PVC – Aluminium, et en flacon en PEHD muni d'un bouchon en polypropylène contenant du gel de silice comme agent dessicatif.

Présentations :

Emballages sous plaquettes : 7, 14, 28, 30 et 98 gélules.

Flacon en PEHD : 30, 98, 250 et 1 000 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Duloxetine AB 30 mg – plaquette:	BE478355
Duloxetine AB 30 mg – flacon:	BE478364
Duloxetine AB 60 mg – plaquette:	BE478391
Duloxetine AB 60 mg – flacon:	BE478400

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/09/2015

Date de renouvellement de l'autorisation : 08/07/2020

10. DATE DE MISE A JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2024

Date d'approbation du texte : 02/2025