

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Duloxetine Sandoz 30 mg gélules gastro-résistantes

Duloxetine Sandoz 60 mg gélules gastro-résistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule gastro-résistante contient 30 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule gastro-résistante contient 1,85 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 0,167 mg de rouge allura AC (E 129).

Chaque gélule gastro-résistante contient 60 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule gastro-résistante contient 0,152 mg de jaune orangé S (E 110), 3,7 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 0,390 mg de rouge allura AC (E 129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

30 mg gélule gastro-résistante

Gélule, dotée d'une coiffe bleu foncé opaque et d'un corps blanc opaque sur lequel est imprimé « 30 », contenant 4 comprimés biconvexes, ronds, blancs à blanc cassé.

Taille de la gélule : environ 18 mm.

60 mg gélule gastro-résistante

Gélule, dotée d'une coiffe bleu foncé opaque et d'un corps jaune-vert opaque sur lequel est imprimé « 60 », contenant 8 comprimés biconvexes, ronds, blancs à blanc cassé.

Taille de la gélule : environ 24 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du trouble dépressif majeur.

Traitement des douleurs neuropathiques périphériques associées au diabète.

Traitement du trouble anxieux généralisé.

Duloxetine Sandoz est indiqué chez les adultes.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Trouble dépressif majeur

La dose initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg, une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. L'innocuité des doses supérieures à 60 mg, une fois par jour, allant jusqu'à un maximum de 120 mg par jour, a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. Toutefois, aucune donnée clinique ne suggère que les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée pourraient tirer profit d'une augmentation posologique.

Une réponse thérapeutique est généralement observée après 2 à 4 semaines de traitement.

Après consolidation de l'effet antidépresseur, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois, afin d'éviter toute rechute. Chez les patients répondant à la duloxétine, et présentant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, la poursuite du traitement à long terme peut être envisagée à une posologie de 60 à 120 mg/jour.

Trouble anxieux généralisé

La dose initiale recommandée chez les patients présentant un trouble anxieux généralisé est de 30 mg, une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Chez les patients dont la réponse au traitement est insuffisante, la dose devra être augmentée à 60 mg, ce qui correspond à la dose d'entretien habituelle chez la plupart des patients.

Chez les patients présentant un trouble dépressif majeur comorbid, la dose initiale et d'entretien est de 60 mg, une fois par jour (prière de consulter les recommandations posologiques plus haut).

Les doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont avérées efficaces et leur innocuité a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. Chez les patients dont la réponse au traitement est insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de la dose jusqu'à 90 mg ou 120 mg pourra donc être envisagée.

L'augmentation de la dose doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance au traitement.

Après consolidation de la réponse, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois, afin d'éviter toute rechute.

Douleurs neuropathiques périphériques associées au diabète

La dose initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg, une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. L'innocuité des doses supérieures à 60 mg, une fois par jour, allant jusqu'à un maximum de 120 mg par jour, en plusieurs prises égales par jour, a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. La concentration plasmatique de la duloxétine varie grandement d'une personne à l'autre (voir rubrique 5.2). Ainsi, chez certains patients qui ne répondent pas suffisamment au traitement à une dose de 60 mg, la posologie pourra être augmentée.

La réponse au traitement devra être évaluée après 2 mois. Lorsque la réponse initiale est insuffisante, une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable.

Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les trois mois) (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose sur la seule base de l'âge n'est recommandé chez les patients âgés. Toutefois, comme pour tout médicament, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de personnes âgées, surtout en cas d'utilisation de 120 mg de duloxétine par jour pour le trouble dépressif

majeur ou le trouble anxieux généralisé, étant donné que les données disponibles sont limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une maladie du foie entraînant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30 à 80 ml/min). La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min ; voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

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

La sécurité et l'efficacité de la duloxétine, dans le traitement du trouble anxieux généralisé chez les patients pédiatriques 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 la duloxétine dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques associées au diabète n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible.

Arrêt du traitement

Tout arrêt brutal du traitement doit être évité. Au moment d'arrêter le traitement par duloxétine, la dose doit être progressivement diminuée sur une période d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de symptômes de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes intolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

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 de la duloxétine en concomitance avec des inhibiteurs non sélectifs irréversible de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

La duloxétine ne doit pas être utilisée en association avec la fluvoxamine, la ciprofloxacine ou l'énoxacine (inhibiteurs puissants du CYP1A2) étant donné que ces associations entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de la duloxétine (voir rubrique 4.5).

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

L'instauration du traitement par duloxétine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension non contrôlée, qui pourrait les exposer à un risque éventuel de crises hypertensives (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Manie et convulsions

La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de manie ou ayant été diagnostiqués avec un trouble bipolaire et/ou ayant déjà eu des convulsions.

Mydriase

Des cas de mydriase ont été rapportés en association avec la duloxétine. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lorsque la duloxétine est prescrite aux patients présentant une augmentation de la pression intraoculaire ou un risque de développer un 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. Cela peut être dû à l'effet noradrénergique de la duloxétine. Des cas de crises hypertensives ont été rapportés avec la duloxétine, notamment chez les patients présentant une hypertension préexistante. Par conséquent, chez les patients présentant une hypertension connue et/ou une autre maladie cardiaque, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, notamment au cours du premier mois de traitement. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont l'état peut être aggravé en conséquence d'une augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Il conviendra également de faire preuve de prudence lorsque la duloxétine est utilisée avec des médicaments susceptibles de perturber son métabolisme (voir rubrique 4.5). Chez les patients qui présentent une augmentation persistante de la pression artérielle au cours de leur traitement par la duloxétine, une diminution de la posologie ou un arrêt progressif du traitement devra être envisagé (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant une hypertension non contrôlée, la duloxétine ne devra pas être utilisée (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la duloxétine survient chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sous hémodialyse (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3. Voir rubrique 4.2 pour des informations sur les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique – une maladie pouvant menacer le pronostic vital – peut survenir avec le traitement par duloxétine, notamment en cas d'utilisation concomitante d'autres agents sérotoninergiques (y compris les ISRS, les IRSN, les antidépresseurs tricycliques ou les triptans) avec des agents qui perturbent le métabolisme de la sérotonine, comme les IMAO, ou avec des neuroleptiques ou d'autres antagonistes de la dopamine pouvant affecter les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques, ou avec de la buprénorphine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des changements au niveau de l'état mental (ex. : agitation, hallucinations, coma), une dysautonomie (ex. : tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (ex. : hyperréflexie, manque de coordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (ex. : nausées, vomissements, diarrhée).

Si un traitement concomitant avec de la duloxétine et d'autres agents sérotoninergiques pouvant affecter les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques est cliniquement nécessaire, une observation attentive du patient sera conseillée, notamment au moment de l'instauration du traitement et lors des augmentations posologiques.

Millepertuis

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents en cas d'utilisation de la duloxétine en concomitance avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*).

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (IRSN) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des ISRS/IRSN ont été rapportés.

Suicide

Trouble dépressif majeur et trouble anxieux généralisé : la dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'automutilation et de tentatives de suicide (événements apparentés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à ce qu'une rémission significative ait lieu. Etant donné qu'une amélioration de l'état du patient peut ne pas survenir au cours des premières semaines de traitement ou plus, le patient doit être suivi de près jusqu'à une telle amélioration. De manière générale, l'expérience clinique montre que le risque de comportement suicidaire peut augmenter au début du rétablissement.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la duloxétine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements suicidaires. De plus, ces troubles peuvent être associés à un trouble dépressif majeur. Les mêmes précautions que celles qui ont été respectées dans le traitement des patients présentant un trouble dépressif majeur devront par conséquent être appliquées dans le traitement des patients souffrant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements apparentés au suicide, ou ceux qui présentent un degré important d'idées suicidaires avant l'instauration du traitement, courent un risque plus important d'avoir des idées ou des comportements suicidaires. Il est donc important de surveiller étroitement de tels patients au cours du traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés contre placebo, portant sur l'administration d'antidépresseurs chez des patients souffrant de troubles psychiatriques, a montré un risque accru de comportements suicidaires avec la prise d'antidépresseurs, en comparaison avec la prise du placebo, chez les patients âgés de moins de 25 ans.

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

Les patients, et notamment ceux qui présentent un risque de comportements suicidaires élevé, doivent être étroitement suivis pendant le traitement, surtout en début de traitement et à la suite d'ajustements posologiques. Les patients (et leurs aidants) doivent être conscients de l'importance de détecter une aggravation clinique, un comportement ou des pensées suicidaires, ou bien des modifications inhabituelles du comportement. Si de tels symptômes surviennent, il conviendra alors de consulter immédiatement un médecin.

Douleurs neuropathiques périphériques associées au diabète : comme avec d'autres médicaments ayant un effet pharmacologique similaire (les antidépresseurs), des cas isolés d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par duloxétine ou rapidement après l'arrêt du traitement. En ce qui concerne les facteurs de risque suicidaires dans la dépression, voir plus haut. Les médecins doivent encourager les patients à toujours signaler toute pensée ou tout sentiment de détresse.

Utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans

La duloxétine ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans. Au cours des essais cliniques, des comportements apparentés au suicide (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de l'hostilité (notamment de l'agressivité, un comportement d'opposition et de la colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et les adolescents traités avec des antidépresseurs, que chez ceux qui prenaient le placebo. En fonction des besoins cliniques, si l'on décide de traiter un patient appartenant à cette tranche d'âge, celui-ci devra être suivi de près pour pouvoir déceler tout symptôme suicidaire éventuel (voir rubrique 5.1). De plus, l'innocuité de ce

médicament sur le long terme – quant à la croissance, à la maturation et au développement cognitif et comportemental des enfants et des adolescents – n'a pas encore été démontrée (voir rubrique 4.8).

Hémorragie

Des cas de saignements anormaux, comme des ecchymoses, un purpura et des hémorragies digestives, ont été rapportés avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris la duloxétine. La duloxétine peut augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubrique 4.6). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour affecter la fonction plaquettaire (ex. : AINS ou acide acétylsalicylique), ainsi que chez les patients prédisposés aux saignements.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés lors de l'administration de la duloxétine, y compris des cas où le sodium sérique était inférieur à 110 mmol/l. L'hyponatrémie peut résulter d'un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des cas d'hyponatrémie ont été rapportés chez les personnes âgées, surtout en présence d'antécédents récents d'altération de l'équilibre hydrique, ou de maladie les y prédisposant. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients présentant un risque accru d'hyponatrémie, comme les personnes âgées, les patients atteints d'une cirrhose, les patients déshydratés ou les patients recevant des diurétiques.

Arrêt du traitement

La survenue de symptômes de sevrage est fréquente lorsque le traitement est interrompu, notamment si l'arrêt se fait brutalement (voir rubrique 4.8). Dans le cadre des essais cliniques, des effets indésirables observés suite à l'arrêt brutal du traitement sont survenus chez environ 45 % des patients traités par duloxétine et chez 23 % des patients prenant un placebo. Le risque de symptômes de sevrage observés avec les ISRS et les IRSN peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée et la posologie du traitement, ainsi que la vitesse à laquelle la posologie est diminuée. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment sont listés dans la rubrique 4.8. En général, ces symptômes sont légers à modérés ; toutefois, chez certains patients, ils peuvent être d'intensité plus grave. Ils surviennent généralement au cours des premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais il y a eu également de très rares cas dans lesquels ces symptômes ont été rapportés chez les patients ayant oublié une dose par inadvertance. Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en l'espace de 2 semaines, bien que chez certains individus, ils persistent pendant plus longtemps (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de progressivement diminuer la duloxétine jusqu'à l'arrêt du traitement, pendant une période d'au moins 2 semaines, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Personnes âgées

Les données sur l'utilisation de la duloxétine à une dose de 120 mg chez les patients âgés souffrant d'un trouble dépressif majeur et d'un trouble anxieux généralisé, sont limitées. Par conséquent, il conviendra de faire preuve de prudence lors du traitement des personnes âgées avec la dose maximale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Acathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de la duloxétine a été associée au développement d'une acathisie, caractérisée par une agitation subjectivement déplaisante ou invalidante et par un besoin de bouger régulièrement, accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ce phénomène est plus susceptible de survenir au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent de tels symptômes, une augmentation de la dose pourrait être néfaste.

Médicaments contenant de la duloxétine

La duloxétine est utilisée sous différents noms de marque, pour diverses indications (traitement des douleurs neuropathiques associées au diabète, du trouble dépressif majeur, du trouble anxieux

généralisé et de l'incontinence urinaire d'effort). Il est important d'éviter d'utiliser plus d'un de ces médicaments en même temps.

Hépatite/Elévation des taux d'enzymes hépatiques

Des cas de lésions hépatiques, y compris d'importantes élévations des enzymes hépatiques (taux supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale), d'hépatite et de jaunisse, ont été rapportés avec la duloxétine (voir rubrique 4.8). La plupart de ces cas sont survenus pendant les premiers mois de traitement. Les lésions hépatiques étaient majoritairement de type hépatocellulaire. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités avec des médicaments associés à des lésions hépatiques.

Duloxetine Sandoz contient du lactose, du rouge allura AC (E 129), du sodium et du jaune orangé S (E 110)

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du rouge allura AC (E 129), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

En plus pour les gélules gastro-résistantes de 60 mg

Ce médicament contient du jaune orangé S (E 110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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 non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO), ni prescrite dans les deux semaines minimum qui suivent l'arrêt d'un traitement par IMAO. Compte tenu de la demi-vie de la duloxétine, il est nécessaire de patienter au moins 5 jours après l'arrêt du traitement par duloxétine avant d'instaurer un traitement par un IMAO (voir rubrique 4.3).

L'utilisation de la duloxétine en concomitance avec des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase – comme le moclobémide – est déconseillée (voir rubrique 4.4). L'antibiotique linézolide est un IMAO non sélectif réversible et ne devrait pas être donné aux patients traités par duloxétine (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP1A2

Le CYP1A2 jouant un rôle dans la métabolisation de la duloxétine, il est probable que l'utilisation de la duloxétine en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 donne lieu à des concentrations plus élevées de la duloxétine. La fluvoxamine (100 mg, une fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP1A2, a diminué la clairance plasmatique apparente de la duloxétine d'environ 77 % et multiplié l'ASC_{0-t} par 6. Par conséquent, la duloxétine ne devrait pas être administrée en association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 comme la fluvoxamine (voir rubrique 4.3).

Médicaments agissant sur le SNC

Le risque découlant de l'utilisation de la duloxétine en association avec d'autres médicaments actifs sur le SNC n'a pas été systématiquement évalué, sauf dans les cas décrits dans cette rubrique. Par conséquent, il conviendra de faire preuve de prudence lorsque la duloxétine est administrée en concomitance avec d'autres médicaments ou substances à action centrale, y compris l'alcool et les sédatifs (ex. : les benzodiazépines, les agents morphinomimétiques, les neuroleptiques, le phénobarbital et les antihistaminiques sédatifs).

Agents sérotoninergiques

Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique a été rapporté chez les patients utilisant des ISRS/IRSN en concomitance avec des agents sérotoninergiques. Il est conseillé de faire preuve de prudence si la duloxétine est utilisée en concomitance avec des agents sérotoninergiques comme les ISRS, des IRSN, des antidépresseurs tricycliques comme la clomipramine ou l'amitriptyline, des IMAO comme le moclobémide ou le linézolide, du millepertuis ou des triptans, du tramadol, de la péthidine, de la buprénorphine et du tryptophane (voir rubrique 4.4).

Effet de la duloxétine sur les autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP1A2 : la pharmacocinétique de la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas été affectée de manière considérable par l'administration concomitante de la duloxétine (60 mg, deux fois par jour).

Médicaments métabolisés par le CYP2D6 : la duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Lorsque la duloxétine a été administrée à une posologie de 60 mg, deux fois par jour, avec une dose unique de désipramine – un substrat du CYP2D6 – l'ASC de la désipramine a été multipliée par 3. L'administration concomitante de duloxétine (40 mg, deux fois par jour) et de toltérodine (2 mg, deux fois par jour) augmente de 71 % l'ASC de la toltérodine à l'état d'équilibre, mais n'affecte pas la pharmacocinétique de son métabolite actif 5-hydroxy et aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Il est conseillé de faire preuve de prudence si la duloxétine est administrée en concomitance avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 (la rispéridone, les antidépresseurs tricycliques – comme la nortriptyline et l'amitriptyline – l'imipramine), notamment s'ils présentent un index thérapeutique étroit (comme la flécaïnide, la propafénone et le métoprolol).

Contraceptifs oraux et autres agents stéroïdiens : les résultats des études *in vitro* démontrent que la duloxétine n'induit pas l'activité catalytique du CYP3A. Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur les interactions médicamenteuses *in vivo*.

Anticoagulants et agents antiplaquettaires : il convient de faire preuve de prudence lorsque la duloxétine est associée à des anticoagulants oraux ou des agents antiplaquettaires en raison de l'augmentation éventuelle du risque de saignements imputable à une interaction pharmacodynamique. De plus, des augmentations de l'INR ont été rapportées lorsque la duloxétine a été administrée à des patients traités par warfarine. Toutefois, dans le cadre d'une étude de pharmacologie clinique, menée auprès de volontaires sains, l'administration de duloxétine en concomitance avec de la warfarine à l'état d'équilibre n'a pas entraîné de variation cliniquement significative de l'INR par rapport aux valeurs initiales ou des paramètres pharmacocinétiques de la warfarine-R ou de la warfarine-S.

Effets des autres médicaments sur la duloxétine

Antiacides et antihistaminiques H2 : l'administration de la duloxétine en concomitance avec des antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium ou de la duloxétine avec de la famotidine n'a pas eu d'effet significatif sur la vitesse ou l'étendue de l'absorption de la duloxétine après l'administration d'une dose orale de 40 mg.

Inducteurs du CYP1A2 : les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les concentrations plasmatiques de la duloxétine étaient plus faibles d'environ 50 % chez les fumeurs par rapport à chez les 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 taux d'exposition systémique (ASC) de duloxétine supérieurs 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 issues de l'étude observationnelle américaine ont mis en évidence une augmentation (moins de 2 fois) du risque d'hémorragie en post-partum faisant 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, notamment en fin de grossesse, peut augmenter le risque de syndrome d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPP). Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'association de l'HTAPP au traitement par IRSN, le risque éventuel ne peut pas être exclu avec la duloxétine, compte tenu du mécanisme d'action associé (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Comme avec les autres médicaments sérotoninergiques, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par duloxétine en fin de grossesse. Les symptômes de sevrage observés avec la duloxétine peuvent comprendre une hypotonie, des tremblements, une nervosité, une difficulté à s'alimenter, une détresse respiratoire et des convulsions. La majorité de ces symptômes sont survenus à la naissance ou dans les jours qui ont suivi l'accouchement.

La duloxétine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les avantages éventuels justifient les risques attendus pour le fœtus. Les femmes doivent également être conscientes qu'il leur faudra prévenir leur médecin si elles tombent enceintes ou ont l'intention de faire un enfant pendant le traitement.

Allaitement

Selon une étude menée auprès de 6 patientes en période d'allaitement, qui n'ont pas allaité leur enfant, il a été montré que la duloxétine est très faiblement excrétée dans le lait humain. La dose journalière estimée pour un nourrisson (exprimée en mg/kg) est d'environ 0,14 % de la dose maternelle (voir rubrique 5.2). Etant donné que l'innocuité de la duloxétine chez les nourrissons est inconnue, l'utilisation de Duloxetine Sandoz est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Dans les études effectuées chez l'animal, la duloxétine n'a pas d'effet sur la fertilité chez les mâles et ses effets chez les femelles sont apparus uniquement à des doses ayant entraîné 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 des sensations vertigineuses. Les patients doivent être informés de la nécessité d'éviter les activités éventuellement dangereuses, comme la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, s'ils développent une sédation ou des sensations vertigineuses.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés le plus souvent chez les patients traités par duloxétine comprenaient des nausées, des maux de tête, une sécheresse de la bouche, une somnolence et des sensations vertigineuses. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient légers à modérés ; ils ont généralement débuté en début de traitement et ont eu tendance à s'estomper malgré la poursuite du traitement.

Tableau des effets indésirables

Le Tableau 1 fournit les effets indésirables rapportés de manière spontanée et observés dans le cadre des essais cliniques contre placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables

Fréquence estimée : 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 ($< 1/10\ 000$).

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
<i>Infections et infestations</i>				
		Laryngite		
<i>Affections du système immunitaire</i>				
			Réaction anaphylactique Réaction d'hypersensibilité	
<i>Affections endocriniennes</i>				
			Hypothyroïdie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				
	Perte d'appétit	Hyperglycémie (surtout rapportée chez les patients diabétiques)	Déshydratation, Hyponatrémie SIADH ⁶	
<i>Affections psychiatriques</i>				
	Insomnie Agitation Baisse 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>				
Maux de tête Somnolence	Sensations vertigineuses Léthargie Tremblements Paresthésie	Myoclonie Acatésie ⁷ Nervosité Trouble de l'attention Dysgueusie Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos Mauvaise qualité du sommeil	Syndrome sérotoninergique ⁶ Convulsions ¹ Agitation psychomotrice ⁶ Symptômes extrapyramidaux ⁶	
<i>Affections oculaires</i>				
	Vision trouble	Mydriase Déficience visuelle	Glaucome	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
	Tintements dans les oreilles ¹	Vertiges Mal d'oreille		
<i>Affections cardiaques</i>				
	Palpitations	Tachycardie Arythmie supraventriculaire, surtout fibrillation auriculaire		
<i>Affections vasculaires</i>				

	Augmentation de la tension artérielle ³ Bouffées de chaleur	Syncope ² Hypertension ^{3,7} Hypotension orthostatique ² Extrémités froides	Crises hypertensives ^{3,6}	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Bâillements	Serrement de la gorge Epistaxis	Maladie pulmonaire interstitielle ¹⁰ Pneumopathie à éosinophiles ⁶	
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Nausées Sécheresse de la bouche	Constipation Diarrhée Douleurs abdominales Vomissements Dyspepsie Flatulences	Hémorragie digestive ⁷ Gastro-entérite Eructation Gastrite Dysphagie	Stomatite Hématochézie Mauvaise haleine Colite microscopique ⁹	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				
		Hépatite ³ Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline) Lésions hépatiques aiguës	Insuffisance hépatique ⁶ Jaunisse ⁶	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	Augmentation de la sudation Eruptions cutanées	Sueurs nocturnes Urticaire Dermatite de contact Sueurs froides Réactions de photosensibilité Augmentation de la tendance aux bleus	Syndrome de Stevens-Johnson ⁶ Angio-œdème ⁶	Vascularite cutanée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
	Douleurs musculo-squelettiques Spasmes musculaires	Raideurs musculaires Contractions musculaires	Trismus	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				
	Dysurie Pollakiurie	Rétention urinaire Retard mictionnel Nocturie Polyurie Baisse du débit urinaire	Odeur anormale de l'urine	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
	Troubles érectiles Trouble de l'éjaculation Retard de l'éjaculation	Hémorragie gynécologique Troubles menstruels Dysfonction sexuelle Douleurs testiculaires	Symptômes ménopausiques Galactorrhée Hyperprolactinémie Hémorragie du post-partum ⁶	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
	Chutes ⁸ Fatigue	Douleur thoracique ⁷ Sensations anormales Sensation de froid Soif Frissons Malaise Sensation de chaleur Trouble de la marche		
<i>Investigations</i>				
	Perte de poids	Prise de poids Augmentation de la créatine kinase dans le sang Augmentation du potassium dans le sang	Augmentation de la cholestérolémie	

¹ Des cas de convulsions et des cas de tintements ou de bourdonnements dans les oreilles ont également été rapportés après l'arrêt du traitement.

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

³ Voir rubrique 4.4.

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

⁵ Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés au cours du traitement par duloxétine, ou peu de temps après l'arrêt d'un tel traitement (voir rubrique 4.4).

⁶ Fréquence estimée des effets indésirables rapportés suite à la commercialisation du produit ; effets non observés dans les essais cliniques contre placebo.

⁷ Cela ne diffère pas de manière significative sur le plan statistique par rapport au placebo.

⁸ Les chutes étaient plus fréquentes chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

⁹ Fréquence estimée sur la base de toutes les données d'essais cliniques.

¹⁰ Fréquence estimée sur la base d'essais cliniques contre placebo.

Description de certains effets indésirables

L'arrêt du traitement par duloxétine (notamment lorsque l'arrêt se fait brutalement) entraîne habituellement des symptômes de sevrage. Des sensations vertigineuses, des troubles sensoriels (y compris une paresthésie ou des sensations semblables à une décharge électrique, surtout dans la tête), des troubles du sommeil (y compris une insomnie et des rêves pénétrants), de la fatigue, une somnolence, une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements, des maux de tête, une myalgie, une irritabilité, de la diarrhée, une hyperhidrose et des vertiges sont les effets indésirables rapportés le plus fréquemment.

En général, pour les ISRS et les IRSN, ces symptômes sont légers à modérés et spontanément résolutifs ; toutefois, chez certains patients, ils peuvent être graves et/ou se prolonger. Il est par conséquent conseillé, lorsque le traitement par duloxétine n'est plus requis, d'arrêter ce dernier en diminuant progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Au cours de la phase aiguë de 12 semaines de trois essais cliniques étudiant l'utilisation de la duloxétine chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques associées au diabète, des augmentations faibles, mais statistiquement significatives, de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients traités par duloxétine. Le taux d'HbA1c était stable tant chez les patients traités par duloxétine que chez les patients traités par placebo. Au cours de la phase d'extension de ces études – ayant duré jusqu'à 52 semaines – une augmentation du taux d'HbA1c a été observée au sein du groupe traité par duloxétine et du groupe ayant reçu les soins courants, bien que l'augmentation était à 0,3 % plus importante au sein du groupe traité par duloxétine. Une faible augmentation de la glycémie à jeun et de la cholestérolémie totale a également été observée chez les patients traités par duloxétine, tandis que les tests biologiques des patients ayant reçu les soins courants ont mis en évidence une faible diminution de ces valeurs.

L'intervalle QT, corrigé en fonction de la fréquence cardiaque, chez les patients traités par duloxétine n'était pas différent de celui observé chez les patients traités par le placebo. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre le groupe traité par duloxétine et le groupe traité par placebo, lors de la mesure des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB.

Population pédiatrique

Un total de 509 patients pédiatriques, âgés entre 7 et 17 ans, et présentant un trouble dépressif majeur, ainsi que 241 patients pédiatriques, âgés entre 7 et 17 ans, et présentant un trouble anxieux généralisé, ont été traités par duloxétine dans le cadre des essais cliniques. En général, le profil des effets indésirables de la duloxétine chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez les adultes.

Un total de 467 patients pédiatriques, initialement randomisés dans le groupe traité par duloxétine dans le cadre des essais cliniques, ont été soumis à une perte de poids moyenne de 0,1 kg après 10 semaines de traitement, par rapport à une prise de poids moyenne de 0,9 kg chez les 353 patients traités par placebo. Par la suite, au cours de la phase d'extension de quatre à six mois, les patients ont

en moyenne eu tendance à retrouver leur percentile de poids initial attendu, sur la base des données de populations du même âge et de même sexe.

Dans le cadre d'études menées pendant jusqu'à 9 mois, une diminution moyenne de 1 % du percentile de taille (diminution de 2 % chez les enfants [7-11 ans] et augmentation de 0,3 % chez les adolescents [12-17 ans]) a été observée chez les patients pédiatriques traités par duloxétine (voir rubrique 4.4).

Déclaration d'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 des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage de la duloxétine – seule ou en association avec d'autres médicaments – ont été rapportés à la dose de 5 400 mg. Quelques décès ont été observés, principalement lors de surdosages polymédicamenteux, mais également lorsque la duloxétine a été administrée seule à une dose d'environ 1 000 mg. Les signes et les symptômes d'un surdosage (duloxétine seule ou en association avec d'autres médicaments) comprenaient une somnolence, un coma, un syndrome sérotoninergique, des convulsions, des vomissements et une tachycardie.

Aucun antidote spécifique à la duloxétine n'est connu. Toutefois, en cas de syndrome sérotoninergique, un traitement spécifique (comme l'utilisation de cyproheptadine et/ou un contrôle de la température) pourra être envisagé. Il conviendra de libérer les voies respiratoires. Il est recommandé de contrôler les signes cardiaques et vitaux, ainsi que d'adopter des mesures symptomatiques et d'appoint appropriées. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est réalisé rapidement après l'ingestion du médicament ou bien chez les patients symptomatiques. Le recours au charbon activé peut s'avérer utile pour limiter l'absorption du médicament. La duloxétine ayant un grand volume de distribution, il est peu probable qu'une diurèse forcée, une hémoperfusion et une exsanguino-transfusion puissent être bénéfiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antidépresseurs. Code ATC : N06AX21.

Mécanisme d'action

La duloxétine est à la fois un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA). Elle inhibe faiblement la recapture de la dopamine et n'a pas d'affinité significative pour les récepteurs hystaminergiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques. La duloxétine augmente de façon dose-dépendante les taux extracellulaires de sérotonine et de noradrénaline dans diverses régions du cerveau chez les animaux.

Effets pharmacodynamiques

La duloxétine a normalisé les seuils de douleur dans plusieurs modèles précliniques de douleur neuropathique et inflammatoire et a atténué le comportement douloureux dans un modèle de douleur persistante. L'action inhibitrice de la duloxétine sur la douleur résulterait de la potentialisation des voies descendantes inhibitrices de la douleur au niveau du système nerveux central.

Efficacité et sécurité cliniques

Trouble dépressif majeur

La duloxétine a été étudiée dans le cadre d'un programme clinique incluant 3 158 patients (1 285 patients-années d'exposition) présentant un trouble dépressif majeur et répondant aux critères DSM-IV. L'efficacité de la duloxétine à la posologie recommandée – 60 mg, une fois par jour – a été démontrée dans les trois études à court terme, randomisées, en double aveugle, contre placebo, utilisant des doses fixes de duloxétine et menées chez des patients adultes non hospitalisés, présentant un trouble dépressif majeur. Dans l'ensemble, l'efficacité de la duloxétine a été démontrée à des doses journalières entre 60 et 120 mg dans cinq des sept études cliniques à court terme, randomisées, en double aveugle, contre placebo, utilisant des doses fixes de duloxétine et menées chez des patients adultes non hospitalisés, présentant un trouble dépressif majeur.

La duloxétine a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) à 17 points (incluant les symptômes émotionnels et somatiques de la dépression). Les taux de réponse et de rémission étaient également statistiquement et significativement plus élevés avec la duloxétine que sous placebo. Seul un petit nombre des patients inclus dans les études cliniques pivots présentait une dépression sévère (HAM-D > 25 à l'inclusion).

Dans une étude de prévention des rechutes, les patients répondant à un traitement aigu, en ouvert, à base de duloxétine (60 mg, une fois par jour) et s'étalant sur 12 semaines, ont été répartis entre le groupe sous duloxétine (60 mg, une fois par jour) et le groupe sous placebo, pour une période de 6 mois supplémentaires. La duloxétine (60 mg, une fois par jour) a montré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo ($p = 0,004$), vis-à-vis du critère primaire d'évaluation – la prévention des rechutes – mesuré par le délai de rechute. Au cours de la période de suivi en double aveugle de 6 mois, l'incidence des rechutes était de 17 % chez les patients sous duloxétine et de 29 % chez les patients sous placebo.

Au cours d'un traitement de 52 semaines en double aveugle, contre placebo, les patients traités par duloxétine et souffrant d'un trouble dépressif majeur récidivant ont fait l'objet d'une période asymptomatique considérablement plus longue ($p < 0,001$) par rapport aux patients recevant un placebo. Tous les patients avaient précédemment répondu à la duloxétine pendant le traitement en ouvert par duloxétine (28 à 34 semaines), à une dose de 60 à 120 mg/jour. Au cours de la phase de traitement de 52 semaines, en double aveugle, contre placebo, 14,4 % des patients traités par duloxétine et 33,1 % des patients recevant un placebo ont vu réapparaître leurs symptômes dépressifs ($p < 0,001$).

L'effet de la duloxétine (60 mg, une fois par jour) chez les patients âgés (≥ 65 ans) déprimés, a été particulièrement examiné dans le cadre d'une étude ayant montré une différence considérable dans la réduction du score sur l'échelle HAM-D-17 chez les patients traités par duloxétine, par rapport aux patients sous placebo. La tolérance des patients âgés à la duloxétine à une posologie de 60 mg, une fois par jour, était comparable à celle observée chez les adultes plus jeunes. Toutefois, les données recueillies auprès des patients âgés exposés à la dose maximale (120 mg par jour) étaient limitées. Il est par conséquent recommandé de faire preuve de prudence lorsque l'on traite cette population de patients.

Trouble anxieux généralisé

La duloxétine a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, dans les cinq études réalisées ; quatre études à court terme, randomisées, en double aveugle, contre placebo, et une étude de prévention des rechutes, menée chez des patients adultes présentant un trouble anxieux généralisé.

La duloxétine a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) et par le score de handicap fonctionnel global sur l'échelle de handicap de Sheehan (SDS). Les taux de réponse et de

rémission étaient également plus élevés avec la duloxétine que sous placebo. La duloxétine a montré des résultats d'efficacité similaires à ceux de la venlafaxine en termes d'amélioration du score total sur la HAM-A.

Dans une étude de prévention des rechutes, les patients répondant à un traitement aigu, en ouvert, à base de duloxétine et s'étalant sur 6 mois, ont été répartis entre le groupe sous duloxétine et le groupe sous placebo, pour une période de 6 mois supplémentaires. La duloxétine (60 à 120 mg, une fois par jour) a montré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,001$), vis-à-vis de la prévention des rechutes, mesurée par le délai de rechute. Au cours de la période de suivi en double aveugle de 6 mois, l'incidence des rechutes était de 14 % chez les patients sous duloxétine et de 42 % chez les patients sous placebo.

L'efficacité de la duloxétine à une posologie de 30 à 120 mg (posologie flexible), une fois par jour, chez les patients âgés (> 65 ans) présentant un trouble anxieux généralisé, a été évaluée dans le cadre d'une étude qui a démontré une amélioration statistiquement significative du score totale de la HAM-A chez les patients traités par duloxétine, en comparaison avec les patients sous placebo. L'efficacité et l'innocuité de la duloxétine à une posologie de 30 à 120 mg, une fois par jour, chez les patients âgés présentant un trouble anxieux généralisé, étaient similaires à celles observées dans le cadre des études menées chez des adultes plus jeunes. Toutefois, les données recueillies auprès des patients âgés exposés à la dose maximale (120 mg par jour) étaient limitées. Il est par conséquent recommandé de faire preuve de prudence lorsque l'on utilise cette posologie chez les patients âgés.

Douleurs neuropathiques périphériques associées au diabète

L'efficacité de la duloxétine dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques associées au diabète a été déterminée dans 2 études randomisées de 12 semaines, en double aveugle, contre placebo et utilisant des doses fixes, menées chez des adultes (âgés de 22 à 88 ans) souffrant de douleurs neuropathiques associées au diabète depuis au moins 6 mois. Les patients répondant aux critères de diagnostic de trouble dépressif majeur ont été exclus de ces essais. Le critère d'évaluation principal était la moyenne hebdomadaire des scores moyens de douleur sur 24 heures, recueillis quotidiennement par les patients dans un carnet de suivi sur une échelle de Likert à 11 points.

Au cours des deux études, la duloxétine à une posologie de 60 mg, une fois par jour, et à une posologie de 60 mg, deux fois par jour, a considérablement diminué la douleur par rapport au placebo. L'effet chez certains patients était évident au cours de la première semaine de traitement. La différence en matière d'amélioration moyenne entre les deux bras de traitement actif n'était pas significative. Une diminution de la douleur d'au moins 30 % a été observée chez environ 65 % des patients traités par duloxétine, contre 40 % des patients sous placebo. Une diminution de la douleur d'au moins 50 % a été observée chez 50 % des patients traités par la duloxétine, contre 26 % des patients sous placebo. Les taux de réponse clinique (50 % ou plus d'amélioration de la douleur) ont été analysés en fonction de l'apparition ou non d'un état de somnolence chez le patient pendant son traitement. Chez les patients ne présentant pas d'état de somnolence, la réponse clinique a été observée chez 47 % des patients traités par duloxétine et chez 27 % des patients sous placebo. Chez les patients présentant un état de somnolence, les taux de réponse clinique ont été de 60 % chez les patients traités par duloxétine et de 30 % chez les patients sous placebo. Il a été considéré que chez les patients pour lesquels la douleur n'a pas diminué de 30 % au cours des 60 premiers jours de traitement, il n'était pas possible d'atteindre ce niveau d'amélioration en poursuivant le traitement.

Dans le cadre d'une étude sur le long terme, en ouvert et non contrôlée, la diminution de la douleur chez les patients ayant répondu à un traitement aigu par duloxétine de 8 semaines, à la posologie de 60 mg, une fois par jour, a été maintenue pendant 6 mois supplémentaires, tel que cela a été mesuré par la variation du paramètre de douleur moyenne sur 24 heures du Questionnaire concis de la douleur (*Brief Pain Inventory* – BPI).

Population pédiatrique

La duloxétine n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 7 ans.

Deux études cliniques randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, ont été réalisées auprès de 800 patients pédiatriques âgés entre 7 et 17 ans et présentant un trouble dépressif majeur (voir rubrique 4.2). Ces deux études se sont composées d'une phase aiguë, contrôlée, pendant laquelle un placebo et une substance active (la fluoxétine) ont été administrés pendant 10 semaines, suivie d'une phase d'extension contrôlée de six mois avec un traitement actif. Ni le groupe traité par duloxétine (30 à 120 mg), ni le groupe témoin traité par la substance active (fluoxétine 20 à 40 mg) ne se sont statistiquement différenciés du groupe traité par placebo concernant le score total de l'échelle d'évaluation de la dépression révisée CDRS-R, entre le début et la fin de l'étude. Les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients prenant la duloxétine que chez les patients traités par fluoxétine, principalement en raison de nausées. Au cours de la phase de traitement aigu de 10 semaines, des comportements suicidaires ont été rapportés (duloxétine 0/333 [0 %], fluoxétine 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Au cours de la période totale de 36 semaines de l'étude, 6 patients parmi les 333 patients initialement randomisés pour recevoir la duloxétine et 3 patients parmi les 225 patients initialement randomisés pour recevoir la fluoxétine ont présenté un comportement suicidaire (incidence ajustée sur l'exposition : 0,039 événement par patient-année pour la duloxétine et 0,026 pour la fluoxétine). De plus, un patient dont le traitement est passé du placebo à la duloxétine a développé un comportement suicidaire pendant la prise de la duloxétine.

Une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo a été réalisée chez 272 patients âgés entre 7 et 17 ans, présentant un trouble anxieux généralisé. L'étude comportait une phase aiguë contre placebo, s'étalant sur 10 semaines, suivie d'une période d'extension de 18 semaines de traitement. Un schéma à doses flexibles a été utilisé dans cette étude pour permettre une augmentation progressive des doses ; de 30 mg, une fois par jour jusqu'à un maximum de 120 mg, une fois par jour. Le traitement par duloxétine a montré une amélioration statistiquement significative des symptômes du trouble anxieux généralisé, telle que mesurée par l'échelle PARS qui vise à évaluer la gravité du trouble anxieux généralisé (différence moyenne entre la duloxétine et le placebo de 2,7 points [IC à 95 % 1,3 – 4,0]), après 10 semaines de traitement. Le maintien de l'effet n'a pas été évalué. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités par la duloxétine et le placebo concernant les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables durant la phase de traitement aigu de 10 semaines. Deux patients dont le traitement est passé du placebo à la duloxétine, après la phase aiguë, ont développé un comportement suicidaire pendant la prise de la duloxétine au cours de la phase d'extension. Aucune conclusion sur le rapport bénéfice/risque général au sein de ce groupe d'âge n'a été établie (voir également rubriques 4.2 et 4.8).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de la duloxétine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant un trouble dépressif majeur, une douleur neuropathique périphérique associée au diabète et un trouble anxieux généralisé. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La duloxétine est administrée sous forme d'un seul énantiomère. La duloxétine est principalement métabolisée par oxydation (CYP1A2 et enzyme polymorphe CYP2D6), puis par conjugaison. Les paramètres pharmacocinétiques de la duloxétine mettent en évidence une importante variabilité interindividuelle (globalement de 50-60 %), en partie liée au sexe, à l'âge, au tabagisme et au statut de métaboliseur du CYP2D6.

Absorption

La duloxétine est bien absorbée après administration orale, avec une C_{max} atteinte 6 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue de la duloxétine par voie orale varie de 32 à 80 % (moyenne : 50 %). La consommation d'aliments retarde l'apparition du pic de concentration de 6 à 10 heures et réduit de façon marginale le taux d'absorption (environ 11 %). Ces modifications n'ont aucune signification clinique.

Distribution

La duloxétine est liée à environ 96 % aux protéines plasmatiques humaines. La duloxétine se lie à la fois à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide. La liaison aux protéines n'est pas affectée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Biotransformation

La duloxétine est fortement métabolisée et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines. Les deux cytochromes P450-2D6 et 1A2 catalysent la formation des deux principaux métabolites : le glucuroconjugué 4-hydroxyduloxétine et le sulfoconjugué 5-hydroxy-6-méthoxyduloxétine. Sur la base des études in vitro, les métabolites circulants de la duloxétine sont considérés comme étant pharmacologiquement inactifs. Les paramètres pharmacocinétiques de la duloxétine chez les patients qui sont des métaboliseurs lents vis-à-vis du CYP2D6, n'ont pas été expressément étudiés. Des données limitées laissent supposer que les taux plasmatiques de la duloxétine sont plus élevés chez ces patients.

Elimination

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

Populations particulières

Sexe

Des différences en matière de pharmacocinétique ont été observées entre les hommes et les femmes ; la clairance plasmatique apparente est environ 50 % plus faible chez les femmes. Sur la base du chevauchement des valeurs de la clairance plasmatique, ces différences en matière de pharmacocinétique ne justifient pas de recommander une posologie plus faible chez la femme.

Age

Des différences en matière de pharmacocinétique ont été observées entre les femmes jeunes et âgées (≥ 65 ans) ; chez les femmes âgées, l'ASC augmente d'environ 25 % et la demi-vie est environ 25 % plus longue. Cependant, l'ampleur de ces changements n'est pas suffisante pour justifier des ajustements posologiques. En règle générale, il conviendra de faire preuve de prudence lors du traitement des personnes âgées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) dialysés présentaient des valeurs de C_{max} et d'ASC pour la duloxétine, deux fois plus élevées que les sujets sains. Les données pharmacocinétiques sur la duloxétine sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

Les affections hépatiques modérées (classe B de la classification de Child-Pugh) ont affecté les paramètres pharmacocinétiques de la duloxétine. 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 importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique de la duloxétine et de ses métabolites n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou sévère.

Mères qui allaitent

La distribution de la duloxétine a été étudiée chez 6 femmes en période d'allaitement et qui avaient accouché depuis au moins 12 semaines. La duloxétine est retrouvée 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 retrouvée dans le lait maternel est d'environ

7 µg/jour lorsque la posologie est de 40 mg, deux fois par jour. L'allaitement n'a pas influencé la pharmacocinétique de la duloxétine.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la duloxétine chez les patients pédiatriques âgés entre 7 et 17 ans et présentant un trouble dépressif majeur, suite à une administration orale quotidienne de 20 à 120 mg, a été caractérisée au moyen d'analyses de modélisation de population à partir de données issues de 3 études. D'après la modélisation, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la duloxétine chez les patients pédiatriques se situaient le plus souvent dans l'intervalle de concentration observé chez les patients adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une batterie de tests standard, la duloxétine ne s'est avérée ni génotoxique, ni carcinogène chez le rat. Au cours de l'étude visant à évaluer la carcinogénicité de la duloxétine chez le rat, des cellules polynucléées au niveau du foie ont été observées, en l'absence de toute autre anomalie histopathologique. Le mécanisme sous-jacent et la pertinence clinique sont inconnus. Des souris femelles recevant de la duloxétine pendant 2 ans ont montré, à forte dose uniquement (144 mg/kg/jour), une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocytaires. Cependant ces effets ont été considérés comme secondaires à l'induction des enzymes microsomales hépatiques. On ne sait pas si ces données recueillies chez la souris sont pertinentes pour les humains. Chez des rates recevant de la duloxétine (45 mg/kg/jour), avant et pendant l'accouplement et en début de gestation, une diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel, une perturbation du cycle œstral, une baisse du taux de naissances vivantes et de survie de la progéniture, et un retard de croissance chez les jeunes rats à des taux d'exposition systémique estimés correspondre, au plus, à l'exposition clinique maximale (ASC) ont été rapportés. Dans le cadre d'une étude visant à évaluer l'embryotoxicité de la duloxétine chez le lapin, une incidence plus élevée de malformations cardiaques et du squelette a été observée à des taux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique maximale (ASC). Aucune malformation n'a été observée dans une autre étude visant à tester une dose plus élevée d'un sel différent de duloxétine. Dans les études de toxicité prénatale/post-natale chez le rat, la duloxétine a induit des effets indésirables comportementaux chez les jeunes rats à des taux d'exposition systémique inférieurs à l'exposition clinique maximale (ASC).

Des études effectuées sur de jeunes rats ont mis en évidence des effets transitoires sur le comportement neurologique, ainsi qu'une diminution significative du poids corporel et de la consommation d'aliments, l'induction d'enzymes hépatiques et la vacuolisation hépatocellulaire à 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 concentration sans effet indésirable a été déterminée comme étant de 20 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Amidon pré-gélatinisé (maïs)

Cellulose microcristalline

Povidone K30

Talc

Stéarate de magnésium

Fumarate de stéaryle sodique

Succinate d'acétate d'hypromellose

Dioxyde de titane (E 171)

Lactose monohydraté

Hypromellose
Macrogol 4000

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E 171)
Bleu brillant FCF (E 133)
Rouge allura AC (E 129)

En plus pour les gélules de 60 mg :

Jaune de quinoléine (E 104)
Jaune orangé S (E 110)

Encre d'impression

Gomme-laque
Laque aluminique de carmin d'indigo (E 132)
Dioxyde de titane (E 171)
Propylène glycol (E 1520)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après la première ouverture :
Des flacons : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules gastro-résistantes sont conditionnées en plaquettes en PVC/PE/PCTFE//aluminium ou sont conditionnées en plaquettes en PA/aluminium/PVC/aluminium ou sont conditionnées dans un flacon en HDPE fermé par un bouchon à vis en PP doté d'une sécurité pour les enfants, dans un emballage en carton.

Présentations :

Plaquette :

30 mg : 7, 14, 28, 30, 98 gélules gastro-résistantes

60 mg : 14, 28, 30, 56, 84, 98 gélules gastro-résistantes

Flacon :

30, 120, 200 gélules gastro-résistantes

Les conditionnements de 120 et de 200 gélules gastro-résistantes sont réservés à l'usage hospitalier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Duloxetine Sandoz 30 mg (PVC/PE/PCTFE//Aluminium) : BE490115
Duloxetine Sandoz 30 mg (PA/Aluminium/PVC//Aluminium) : BE490106
Duloxetine Sandoz 30 mg (flacon en PEHD) : BE490097
Duloxetine Sandoz 60 mg (PVC/PE/PCTFE//Aluminium) : BE490142
Duloxetine Sandoz 60 mg (PA/Aluminium/PVC//Aluminium) : BE490133
Duloxetine Sandoz 60 mg (flacon en PEHD) : BE490124

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

Date de première autorisation : 4 mars 2016
Date de dernier renouvellement : 23 décembre 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2024
Approbation : 04/2024