ANSM - Mis à jour le : 05/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DULOXETINE SANDOZ 30 mg, gélule gastro-résistante

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 monohydratée), et 0,167 mg de rouge Allura AC (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélule, corps blanc opaque, imprimé « 30 » et une coiffe bleu nuit, contenant 4 comprimés blancs à blanc cassé, ronds et biconvexes.

Dimension de la gélule : approximativement 18 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du trouble dépressif majeur.

Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique.

Traitement du trouble anxiété généralisée.

DULOXETINE SANDOZ est indiqué chez l'adulte.

Pour plus d'information, voir rubrique 5.1.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Trouble dépressif majeur

La posologie initiale et recommandée pour le maintien de la réponse est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg par jour en une prise, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, ont été évaluées, en termes de sécurité d'emploi, lors des études cliniques. Toutefois, l'intérêt d'une augmentation posologique chez les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée n'est pas établi.

La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2-4 semaines de traitement.

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

Trouble anxiété généralisée

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

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

Des doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont montrées efficaces et leur sécurité d'emploi a été évaluée dans des essais cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation des doses doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance.

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

Douleur neuropathique diabétique périphérique

La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. La sécurité d'utilisation de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, administrées en plusieurs prises équivalentes, a été évaluée au cours des essais cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine ont montré une grande variabilité inter-individuelle (voir rubrique 5.2). De ce fait, chez certains patients, en cas de réponse insuffisante à la dose de 60 mg, la posologie pourra être augmentée.

La réponse au traitement devra être évaluée après 2 mois. Chez les patients ayant une réponse initiale insuffisante, une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable.

Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les 3 mois) (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement à la posologie de 120 mg par jour de duloxétine pour le trouble dépressif majeur ou le trouble anxiété généralisée, du fait des données limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 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 problème(s) de sécurité et d'efficacité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement du trouble anxiété généralisée 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 de la douleur neuropathique diabétique périphérique n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible.

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la duloxétine, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes non tolérables 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.

Association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs, irréversibles (voir rubrique 4.5).

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

Association à la fluvoxamine, à la ciprofloxacine ou à l'énoxacine (inhibiteurs puissants du CYP1A2), associations entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de duloxétine (voir rubrique 4.5).

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

L'instauration du traitement par la duloxétine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait 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

Episodes maniaques et convulsions

DULOXETINE SANDOZ doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un antécédent d'épisode maniaque ou un diagnostic de trouble bipolaire et/ou des convulsions.

Mydriase

Des cas de mydriase ayant été rapportés avec la duloxétine, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

Pression artérielle et fréquence cardiaque

La duloxétine a été associée à une augmentation de la pression artérielle et à une hypertension artérielle cliniquement significative chez certains patients. Ceci peut être dû à l'effet noradrénergique de la duloxétine. Des cas de crise hypertensive ont été rapportés avec la duloxétine, en particulier chez des patients présentant une hypertension préexistante. Par conséquent, chez les patients présentant une hypertension artérielle et/ou une cardiopathie, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, particulièrement pendant le premier mois de traitement. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont l'état peut être aggravé par une augmentation de la fréquence cardiaque ou par une augmentation de la pression artérielle. La prudence est également de mise lorsque la duloxétine est associée à des médicaments pouvant perturber son métabolisme (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant une augmentation persistante de la pression artérielle au cours de leur traitement par la duloxétine, une diminution de la posologie ou un sevrage progressif devra être envisagé (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant une hypertension non équilibrée, la duloxétine ne devra pas être prescrite (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de duloxétine augmentent chez les patients dialysés pour insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère, voir la rubrique 4.3. Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, voir la 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) pouvant mettre en jeu le pronostic vital, peut se produire avec la duloxétine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres agents sérotoninergiques (dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques ou les triptans), ainsi qu'avec des agents qui altèrent le métabolisme de la sérotonine comme les IMAOs, les antipsychotiques ou d'autres antagonistes dopaminergiques qui peuvent affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique, ou avec la buprénorphine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent inclure un changement de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), des troubles du système nerveux autonome (par exemple tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhées). 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 associant la duloxétine à d'autres agents sérotoninergiques/neuroleptiques pouvant affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique et/ou dopaminergique, est cliniquement justifié, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation des doses.

Millepertuis

Lors de la prise concomitante de duloxétine avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), les effets indésirables peuvent être plus fréquents.

Suicide

Trouble dépressif majeur et trouble anxiété généralisée

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la duloxétine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru d'événements de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un trouble dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant de trouble dépressif majeur devront être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires, et doivent faire l'objet d'un suivi étroit pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation des antidépresseurs dans des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseur par rapport à ceux recevant un placebo.

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

Une surveillance étroite des patients et en particulier ceux à haut risque devra accompagner le traitement médicamenteux spécialement au début du traitement et lors de changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller une quelconque aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent.

Douleur neuropathique diabétique périphérique

Comme pour les traitements d'action pharmacologique similaire (antidépresseurs), des cas isolés d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par duloxétine ou peu après son arrêt. Concernant les facteurs de risque suicidaires dans la dépression, voir ci-dessus. Les médecins devront inciter les patients à signaler, à tout moment, toute pensée ou sentiment de détresse.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

L'utilisation de la duloxétine est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires (voir rubrique 5.1). De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental (voir rubrique 4.8).

Hémorragie

Des cas de saignements anormaux, tels qu'ecchymoses, purpura et hémorragies gastro-intestinales ont été rapportés avec les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et avec les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA), dont la duloxétine. La duloxétine peut augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubrique 4.6).

La prudence est de mise chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour modifier la fonction plaquettaire (exemple les AINS ou l'acide acétylsalicylique), ainsi que chez les patients prédisposés aux saignements.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés lors de l'administration de duloxétine, dont des cas avec une natrémie inférieure à 110 mmol/l. L'hyponatrémie peut être due à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des cas d'hyponatrémie concernait des patients âgés, notamment lorsqu'elle était associée à des antécédents récents, ou à un état prédisposant à un trouble de l'équilibre hydro-électrolytique. La prudence est de mise chez les patients ayant un risque augmenté d'hyponatrémie, comme les patients âgés, cirrhotiques, déshydratés ou traités par diurétiques.

Arrêt du traitement

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement lorsque l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, les effets indésirables observés à l'arrêt brutal du traitement sont survenus chez environ 45 % des patients traités par la duloxétine et 23 % des patients traités par placebo.

Le risque de symptômes de sevrage observés sous ISRS et IRSNA peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie, ainsi que le rythme de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont listées en rubrique 4.8. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée, mais peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils apparaissent habituellement dans les tous premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais il y a eu de très rares cas d'apparition de ces symptômes chez les patients ayant oublié une prise par inadvertance. Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, même si chez certains patients, ils peuvent se prolonger (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de diminuer la posologie de la duloxétine progressivement sur une durée d'au moins deux semaines, selon les besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Les données sur l'utilisation de la duloxétine à la posologie de 120 mg par jour chez les patients âgés présentant un trouble dépressif majeur et un trouble anxiété généralisée sont limitées. Par conséquent, la prudence est recommandée chez le sujet âgé traité à la posologie maximale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de la duloxétine peut entraîner l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation perçue comme déplaisante ou pénible et par le besoin d'être toujours en mouvement, auquel s'associe souvent une incapacité à rester assis ou debout immobile. Ces symptômes surviennent plutôt au cours des premières semaines de traitement. L'augmentation des doses

peut être préjudiciable pour les patients qui développent ces symptômes.

Médicaments contenant de la duloxétine

La duloxétine est disponible sous des noms de marque différents dans plusieurs indications (traitement de la douleur neuropathique diabétique, trouble dépressif majeur, trouble anxiété généralisée et incontinence urinaire d'effort). L'association de ces médicaments chez un même patient doit être évitée.

Hépatite/augmentation des enzymes hépatiques

Des cas d'atteinte hépatique, incluant des augmentations sévères des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale), des hépatites et des ictères, ont été rapportés avec la duloxétine (voir rubrique 4.8). La plupart d'entre eux sont survenus au cours des premiers mois de traitement. L'atteinte hépatique était principalement de type cytolytique. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par d'autres médicaments associés à des atteintes hépatiques.

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.

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

DULOXETINE SANDOZ contient du rouge Allura AC (E129) et peut provoquer des réactions allergiques.

DULOXETINE SANDOZ contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule gastro-résistante, 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 associée avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs irréversibles, ni prescrite dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO. Compte tenu de la demi-vie de la duloxétine, un délai d'au moins 5 jours doit être respecté après l'arrêt du traitement par la duloxétine avant d'initier un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

L'association de la duloxétine avec les IMAO sélectifs réversibles, comme le moclobémide n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'antibiotique linézolide est un IMAO réversible non sélectif et 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 peut entraîner une augmentation des concentrations de la duloxétine.

La fluvoxamine (100 mg une fois par jour), puissant inhibiteur du CYP1A2, a diminué d'environ 77 % la clairance plasmatique apparente de la duloxétine et a multiplié par 6 l'Aire Sous la Courbe (ASC_{0-t}). En conséquence, la duloxétine ne doit pas être administrée en association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 comme la fluvoxamine (voir rubrique 4.3).

Médicaments du SNC

Le risque lié à l'association de la duloxétine avec d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas été systématiquement évalué, en dehors des cas décrits dans cette rubrique. En conséquence, la prudence s'impose en cas d'association de la duloxétine avec d'autres médicaments ou substances agissant sur le SNC, dont l'alcool et les sédatifs (par exemple benzodiazépines, morphinomimétiques, antipsychotiques, phénobarbital, antihistaminiques sédatifs).

Agents sérotoninergiques

De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez des patients traités par des ISRS/IRSNA, en association avec des agents sérotoninergiques. La prudence s'impose si la duloxétine est administrée en même temps que des agents sérotoninergiques comme les ISRS, les IRSNA, les antidépresseurs tricycliques tels que la clomipramine ou l'amitriptyline, les IMAOs tels que le moclobémide ou le linézolide, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou les triptans, le tramadol, la péthidine, la buprénorphine et le tryptophane (voir rubrique 4.4).

Effets 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 significativement modifiée lors de la co-administration de duloxétine (60 mg deux fois par jour).

Médicaments métabolisés par le CYP2D6

La duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Lors de la co-administration de la duloxétine, à la dose de 60 mg deux fois par jour avec une dose unique de désipramine, un substrat du CYP2D6, l'aire sous la courbe (ASC) de la désipramine a été multipliée par 3. La co-administration de duloxétine (40 mg deux fois par jour) et de toltérodine augmente de 71 % l'Aire Sous la Courbe (ASC), à l'équilibre, de la toltérodine (2 mg deux fois par jour) mais ne modifie pas la pharmacocinétique de son métabolite actif 5-hydroxy. Une adaptation de la posologie n'est donc pas justifiée. La prudence s'impose si la duloxétine est co-administrée avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 (rispéridone, antidépresseurs tricycliques tels que la nortriptyline, l'amitryptyline et l'imipramine), en particulier, s'ils présentent un index thérapeutique étroit (comme la flécaïne, la propafénone et le métoprolol).

Contraceptifs oraux et autres agents stéroïdiens

Les résultats des études *in vitro* montrent que la duloxétine n'est pas un inducteur du CYP3A. Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite *in vivo*.

Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

La prudence est de mise lors de l'association de la duloxétine avec des anticoagulants oraux ou des antiagrégants plaquettaires en raison de l'augmentation potentielle du risque hémorragique liée à une interaction pharmacodynamique. De plus, des augmentations de l'INR ont été rapportées chez des patients traités par warfarine lors de la co-administration de duloxétine. Cependant, dans une étude de pharmacologie clinique chez des volontaires sains, l'administration concomitante de duloxétine et de warfarine n'a pas entraîné, à l'état d'équilibre, de modification cliniquement significative de l'INR par rapport aux valeurs initiales, ni des

paramètres pharmacocinétiques de la warfarine-R ou -S.

Effets des autres médicaments sur la duloxétine

Anti-acides et anti-H_2

La co-administration de la duloxétine avec des anti-acides à base de sels d'aluminium et de magnésium, ou avec la famotidine, n'a pas eu d'effet significatif sur le taux ou le délai d'absorption de la duloxétine après administration orale d'une dose de 40 mg.

Inducteurs du CYP1A2

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les concentrations plasmatiques de la duloxétine étaient réduites environ de moitié chez les fumeurs comparativement à celles des non-fumeurs.

4.6. Fertilité, grossesse et 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.

Grossesse

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction pour des taux d'exposition systémiques (Aires Sous la Courbe) de duloxétine 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 20ème 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 35ème et la 36ème 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 des ISRS au cours de la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait exploré l'association entre HPPN et un traitement par IRSNA, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la duloxétine, étant donné le mécanisme d'action associé (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Comme pour d'autres médicaments sérotoninergiques, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nouveau-né dont la mère a été traitée par la duloxétine en fin de grossesse. Les symptômes de sevrage observés avec la duloxétine peuvent inclure hypotonie, tremblements, nervosité, difficulté à s'alimenter, détresse respiratoire et convulsions. La majorité des cas sont survenus soit à la naissance soit dans les jours suivant la naissance.

La duloxétine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse au cours du traitement.

Allaitement

Une étude menée chez 6 patientes en période de lactation (et qui n'allaitaient pas leurs enfants), a montré que la duloxétine était très faiblement excrétée dans le lait humain. La dose quotidienne estimée pour un nouveau-né exprimée en mg/kg est approximativement égale à 0,14 % de la dose maternelle (voir rubrique 5.2). Comme la tolérance de la duloxétine n'est pas connue chez le nouveau-né, l'administration de DULOXETINE SANDOZ est déconseillée pendant l'allaitement.

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

Aucune étude n'a évalué les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Un effet sédatif ainsi que des sensations vertigineuses peuvent néanmoins être associés à l'utilisation de la duloxétine. Les patients doivent être informés de la nécessité d'éviter les activités dangereuses comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines en cas de sédation ou de sensations vertigineuses.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par duloxétine ont été : nausées, céphalées, sècheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient d'intensité légère à modérée, débutant généralement en début de traitement et tendant à s'estomper malgré la poursuite du traitement.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables

Estimation de fréquence : Très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des seules données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations				
		Laryngite.		
Affections du système immunitaire				
			Réaction anaphylactique. Manifestations d'hypersensibilité.	
Affections endocriniennes				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
			Hypothyroïdie.	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
	Baisse de l'appétit.	Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques).	Déshydratation. Hyponatrémie. SIADH [6].	
Affections psychiatriques				
	Insomnie. Agitation.	Idées suicidaires [5,7].	Comportements suicidaires[5,7].	
	Baisse de la libido.	Troubles du sommeil.	Manie.	
	Anxiété.	Bruxisme.	Hallucinations.	
	Orgasmes anormaux.	Désorientation. Apathie.	Agressivité et colère[4].	
	Rêves anormaux.			
Affections du système nerveux				
Céphalées. Somnolence.	Sensations vertigineuses.	Myoclonies.	Syndrome sérotoninergique[6].	
	Léthargie.	Akathisie[7].	Convulsions[1].	
	Tremblements.	Nervosité.	Agitation psycho-motrice[6].	
	Paresthésies.	Trouble de l'attention.	Symptômes extrapyramidaux[6].	
		Dysgueusie.		
		Dyskinésie.		
		Syndrome des jambes sans repos.		
		Sommeil de mauvaise qualité.		
Affections oculaires				
	Vision floue.	Mydriase.	Glaucome.	
		Troubles visuels.		
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
	Acouphènes[1].	Vertiges.		
		Otalgies.		
Affections cardiaques				
	Palpitations.	Tachycardie. Arythmies supraventriculaires, principalement à type de fibrillation auriculaire.		
Affections vasculaires				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
	Augmentation de la pression artérielle[3]. Bouffées de chaleur.	Syncope[2]. Hypertension[3,7]. Hypotension orthostatique[2]. Froideur des extrémités.	Crise hypertensive[3,6].	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
	Bâillements.	Gêne pharyngée. Epistaxis.	Maladie pulmonaire interstitielle[10]. Pneumopathie à éosinophiles[6].	
Affections gastro-intestinales				
Nausées. Sécheresse de la bouche.	Constipation. Diarrhée. Douleur abdominale. Vomissements. Dyspepsie. Flatulence.	Hémorragie gastro-intestinale[7]. Gastro-entérite. Eructation. Gastrite. Dysphagie.	Stomatite. Emission de sang dans les selles. Halitose. Colite microscopique[9]. .	
Affections hépatobiliaires				
		Hepatite[3]. Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines). Atteinte hépatique aigüe.	Insuffisance hépatique[6]. Ictère[6].	
Affection de la peau et du tissu sous-cutané				
	Hypersudation. Eruption cutanée.	Sueurs nocturnes. Urticaire. Dermatite de contact. Sueurs froides. Réactions de photosensibilité. Augmentation de la tendance aux ecchymoses.	Syndrome de Stevens-Johnson[6]. Œdème de Quicke[6].	Vascularite cutanée.
Affections musculo-squelettiques et systémiques				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
	Douleurs musculo-squelettiques. Spasmes musculaires.	Tension musculaire. Contractions musculaires.	Trismus.	
Affections du rein et des voies urinaires				
	Dysurie. Pollakiurie.	Rétention urinaire. Retard mictionnel. Nocturie. Polyurie. Baisse du débit urinaire.	Odeur anormale de l'urine.	
Affections des organes de reproduction et du sein				
	Dysfonction érectile. Trouble de l'éjaculation. Ejaculation retardée.	Hémorragie gynécologique. Troubles menstruels. Dysfonctionnement sexuel. Douleur testiculaire.	Symptômes ménopausiques. Galactorrhée. Hyperprolactinémie. Hémorragie du post-partum[6].	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Chutes[8]. Fatigue.	Douleur thoracique[7]. Sensations anormales. Sensation de froid. Soif. Frissons. Malaise. Sensation de chaud. Trouble de la marche.		
Investigations				
	Perte de poids.	Prise de poids. Augmentation de la créatinine phosphokinase sérique (CPK). Hyperkaliémie.	Hypercholestérolémie.	

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

[2] Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement.

[3] Voir rubrique 4.4.

[4] Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après son arrêt.

[5] Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt (voir rubrique 4.4).

[6] Fréquence estimée sur la base des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation ; non observés dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo.

[7] Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo.

[8] Les chutes étaient plus fréquentes chez les sujets âgés (? 65 ans).

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

[10] Fréquence estimée d'après les essais cliniques contrôlés contre placebo.

c. Description d'effets indésirables spécifiques

L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement s'il est brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie ou sensations de décharge électrique, en particulier dans la tête), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), fatigue, somnolence, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, myalgies, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges.

Généralement, pour les ISRS et les IRSNA, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par duloxétine n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Lors de la phase aiguë de 12 semaines de trois essais cliniques étudiant la duloxétine chez les patients souffrant de douleur neuropathique diabétique, des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients sous duloxétine. La valeur de l'HbA1c est restée stable chez les patients traités par placebo et chez les patients traités par duloxétine. Dans la phase d'extension de ces essais, qui s'est prolongée jusqu'à 52 semaines, la valeur de l'HbA1c a augmenté dans les groupes duloxétine et traitement usuel, mais l'augmentation moyenne était de 0,3 % plus importante dans le groupe duloxétine. Il y a eu également une faible augmentation de la glycémie à jeun et du cholestérol total dans le groupe duloxétine alors que les tests en laboratoire montrent une légère diminution de ces paramètres dans le groupe traitement usuel.

L'intervalle QT – corrigé en fonction de la fréquence cardiaque - chez les patients sous duloxétine n'était pas différent de celui observé chez les patients sous placebo. La mesure des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB n'a montré aucune différence cliniquement significative entre les groupes duloxétine et placebo.

d. Population pédiatrique

Au total, 509 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur et 241 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble anxiété généralisée ont été traités par duloxétine dans des études cliniques. De façon générale, le profil des effets indésirables de la duloxétine chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez l'adulte.

Dans des études cliniques, un total de 467 patients pédiatriques randomisés recevant de la duloxétine ont présenté une diminution moyenne du poids de 0,1 kg à 10 semaines

comparativement à une augmentation moyenne de 0,9 kg chez les 353 patients traités avec le placebo. Par la suite, sur une période d'extension de quatre à six mois, ces patients ont eu, en moyenne, tendance à retrouver leur percentile de poids initial attendu, sur la base des données de populations du même âge et de même sexe.

Dans des études allant jusqu'à 9 mois, une diminution moyenne de 1 % de leur percentile de taille (diminution de 2 % chez les enfants (7-11 ans) et une augmentation de 0,3 % chez les adolescents (12-17 ans) ont été observées chez les patients pédiatriques traités avec la 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage de duloxétine, seule ou en association avec d'autres médicaments, à la dose de 5400 mg ont été rapportés. Des cas de décès sont survenus, principalement lors de surdosages polymédicamenteux, mais également avec la duloxétine seule à une dose d'environ 1000 mg. Les signes et symptômes d'un surdosage (duloxétine seule ou en association avec d'autres médicaments) incluaient somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, convulsions, vomissements et tachycardie.

On ne connaît pas d'antidote spécifique à la duloxétine, mais en cas d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, un traitement spécifique peut être envisagé (comme la cyproheptadine et/ou le contrôle de la température). La libération des voies aériennes supérieures devra être assurée. Une surveillance cardiovasculaire et des constantes vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique approprié. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu de temps après l'ingestion, ou chez les patients symptomatiques. Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption. La duloxétine ayant un grand volume de distribution, il est peu probable que la diurèse forcée, l'hémodialyse et l'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 un inhibiteur à la fois 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 histaminiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques. La duloxétine augmente de façon dose-dépendante les taux extracellulaires de sérotonine et de noradrénaline dans différentes zones du cerveau chez l'animal.

Effets pharmacodynamiques

La duloxétine a normalisé les seuils de douleur dans plusieurs modèles précliniques de douleur neuropathique et inflammatoire et a atténué le comportement algique 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 fait l'objet d'un programme clinique incluant 3158 patients (soit une exposition de 1285 patients-années) présentant un trouble dépressif majeur (critères DSM-IV). L'efficacité de la duloxétine à la posologie recommandée de 60 mg, une fois par jour, a été démontrée dans les trois études à court terme, randomisées, contrôlées en double insu *versus* placebo, utilisant des doses fixes de duloxétine chez des patients adultes non hospitalisés présentant un trouble dépressif majeur.

D'une façon générale, l'efficacité de la duloxétine a été démontrée à des doses journalières comprises entre 60 et 120 mg dans cinq des sept études cliniques à dose fixe, randomisées, en double insu, contrôlées *versus* placebo, conduites chez des patients adultes non hospitalisés présentant un trouble dépressif majeur.

La duloxétine a démontré une supériorité statistique *versus* placebo mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD-17), qui prend en compte à la fois les symptômes émotionnels et somatiques de la dépression. Les taux de réponse et de rémission étaient statistiquement 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 ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 12 semaines par la duloxétine dosée à 60 mg, une fois par jour, ont été randomisés, pour une durée supplémentaire de 6 mois, soit dans le groupe duloxétine 60 mg une fois par jour, soit dans le groupe placebo. La duloxétine, à la dose de 60 mg une fois par jour, a démontré une supériorité statistiquement significative *versus* placebo sur le critère primaire d'évaluation qui était la prévention des rechutes, mesurée par le délai de rechute (p = 0,004). L'incidence des rechutes pendant la période de suivi en double insu de 6 mois a été de 17 % sous duloxétine et de 29 % sous placebo.

Au cours d'un traitement de 52 semaines contrôlé en double insu *versus* placebo, les patients présentant un trouble dépressif majeur récidivant et traités par duloxétine avaient une période asymptomatique significativement plus longue (p 0,001) comparé aux patients recevant un placebo. Tous les patients avaient précédemment répondu à la duloxétine au cours d'un traitement en ouvert avec la duloxétine (28 à 34 semaines) à une dose de 60 à 120 mg/jour. Durant la phase de traitement de 52 semaines contrôlée en double insu *versus* placebo, 14,4 % des patients traités par duloxétine et 33,1 % des patients recevant un placebo ont présenté une réapparition de leurs symptômes dépressifs (p 0,001).

L'effet de la duloxétine à la posologie de 60 mg une fois par jour chez les patients âgés déprimés (? 65 ans) a été spécifiquement examiné dans une étude qui a montré une différence statistiquement significative dans la réduction du score sur l'échelle HAMD-17 chez les patients traités par la duloxétine comparés à ceux sous placebo. La tolérance à la duloxétine à la posologie de 60 mg une fois par jour chez les patients âgés a été comparable à celle observée chez les adultes plus jeunes. Toutefois, les données sur les personnes âgées exposées à la posologie maximale (120 mg par jour) sont limitées et par conséquent, la prudence s'impose dans cette population.

Trouble anxiété généralisée

La duloxétine a démontré une supériorité statistiquement significative *versus* placebo dans les cinq études menées, dont quatre études à court-terme randomisées, contrôlées en double insu *versus* placebo et une étude de prévention des rechutes chez des patients adultes présentant un trouble anxiété généralisée.

La duloxétine a démontré une supériorité statistiquement significative *versus* 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 (*Sheehan Disability Scale*, SDS). Les taux de réponse et de rémission étaient également plus élevés avec la duloxétine par rapport au 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 ayant répondu à un traitement initial en ouvert de 6 mois par la duloxétine, ont été randomisés, pour une durée supplémentaire de 6 mois, soit dans un groupe duloxétine, soit dans un groupe placebo. La duloxétine à la posologie de 60 mg à 120 mg, une fois par jour, a démontré une supériorité au placebo statistiquement significative (p 0,001) pour la prévention des rechutes, mesurée par le délai de rechute. L'incidence des rechutes pendant la période de suivi en double insu de 6 mois a été de 14 % sous duloxétine et de 42 % sous placebo.

L'efficacité de la duloxétine à la posologie de 30 à 120 mg (posologie flexible) une fois par jour chez les patients âgés (> 65 ans) présentant un trouble anxiété généralisée a été évaluée dans une étude qui a démontré une amélioration statistiquement significative du score total sur la HAM-A chez les patients traités par la duloxétine comparativement aux patients sous placebo. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la duloxétine à la posologie de 30 à 120 mg une fois par jour chez les patients âgés présentant un trouble anxiété généralisée étaient similaires à celles observées dans les études chez des patients adultes plus jeunes. Toutefois, les données sur les personnes âgées exposées à la posologie maximale (120 mg par jour) sont limitées et par conséquent, la prudence s'impose lors de l'utilisation de cette dose chez la population âgée.

Douleur neuropathique diabétique périphérique

L'efficacité de la duloxétine comme traitement de la douleur neuropathique diabétique a été démontrée par deux essais randomisés de 12 semaines, en double aveugle *versus* placebo, à dose fixe, chez des adultes (âgés de 22 à 88 ans) souffrant de douleur neuropathique diabétique 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. La douleur était recueillie quotidiennement par les patients dans des carnets sur une échelle de Likert à 11 points.

Dans les deux études, la duloxétine à 60 mg une fois par jour et 60 mg deux fois par jour a significativement réduit la douleur par rapport au placebo. L'effet était perceptible chez certains patients dès la 1ère semaine de traitement. Il n'y a pas eu de différence significative d'amélioration moyenne entre les deux bras de traitement actif. Une réduction de la douleur d'au moins 30 % a été notée chez environ 65 % des patients traités par la duloxétine contre 40 % des patients sous placebo. Une diminution de la douleur d'au moins 50 % a été retrouvée chez 50 % des patients traités par la duloxétine et 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 pendant le traitement. Chez les patients non somnolents, la réponse clinique a été observée chez 47 % des patients recevant de la duloxétine et chez 27 % des patients sous placebo. Les taux de réponse clinique chez les patients présentant un état de somnolence ont été de 60 % dans le bras duloxétine et 30 % dans le bras placebo. Les patients chez lesquels la douleur n'a pas diminué de 30 % au cours des 60 premiers jours de traitement ont été considérés comme ne pouvant pas atteindre ce niveau d'amélioration en poursuivant le

traitement.

Dans une étude en ouvert à long terme non contrôlée, chez les patients répondeurs à un traitement de 8 semaines avec duloxétine à la posologie de 60 mg une fois par jour, la réduction de la douleur mesurée par la variation de l'item douleur moyenne sur 24 heures du *Brief Pain Inventory* (BPI) était maintenue pendant une période supplémentaire de 6 mois.

Population pédiatrique

La duloxétine n'a pas fait l'objet d'étude chez les patients âgés de moins de 7 ans.

Deux études cliniques randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles ont été réalisées chez 800 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur (voir rubrique 4.2). Ces deux études comprenaient une phase aiguë contrôlée où le placebo et la substance active (fluoxétine) ont été administrés pendant 10 semaines suivie d'une période d'extension contrôlée de six mois avec un traitement actif. Ni le bras duloxétine (30 à 120 mg) ni le bras comparateur actif (fluoxétine 20 à 40 mg) ne se sont différenciés statistiquement du bras placebo en ce qui concerne le score total de l'échelle d'évaluation de la dépression révisée CDRS-R (*Children´s Depression Rating Scale-Revised*), entre le début et la fin de l'étude. Les arrêts de traitement dus à un événement indésirable ont été plus importants chez les patients traités par duloxétine par rapport aux patients traités par fluoxétine, principalement en raison de nausées. Pendant la période aiguë de 10 semaines de traitement, des comportements suicidaires ont étés rapportés (duloxétine 0/333 [0 %], fluoxétine 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Durant la période totale de 36 semaines de l'étude, 6 patients parmi les 333 patients initialement randomisés recevant la duloxétine et 3 patients parmi les 225 patients initialement randomisés recevant de 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 présenté un comportement suicidaire alors qu'il était traité par duloxétine.

Une étude randomisée, en double aveugle contrôlée *versus* placebo a été réalisée chez 272 patients âgés de 7 à 17 ans et présentant un trouble anxiété généralisée. L'étude comprenait une période de traitement en aigu contrôlée contre placebo d'une durée de 10 semaines, suivie d'une période d'extension de 18 semaines de traitement. L'étude a utilisé un schéma à doses flexibles, permettant une augmentation progressive des doses, de 30 mg une fois par jour jusqu'à un maximum de 120 mg par jour. Le traitement par la duloxétine a montré une amélioration statistiquement significative des symptômes du trouble anxiété généralisée, d'après les résultats du score de l'échelle PARS mesurant la sévérité du trouble anxiété généralisée (différence moyenne entre la duloxétine et le placebo de 2,7 points [IC 95 % 1,3 à 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 pour effets indésirables durant les 10 semaines de traitement en période aigüe. Deux patients traités par le placebo lors de la période aigüe ont présenté des comportements suicidaires après le passage à la duloxétine pendant la période d'extension. Aucune conclusion sur le rapport bénéfice/risque général dans ce groupe d'âge n'a été établie (voir également rubriques 4.2 et 4.8).

Une étude a été réalisée dans une population pédiatrique ayant un syndrome de fibromyalgie primaire juvénile (SFPJ) dans laquelle il n'y a pas eu de différence sur le critère principal d'efficacité entre le groupe de patients traités par duloxétine et le groupe de patients traités par le placebo. Il n'y a donc pas de preuve d'efficacité dans cette population de patients pédiatriques. L'étude sur la duloxétine, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, menée en parallèle, a été réalisée chez 184 adolescents âgés de 13 à 18 ans (avec une moyenne d'âge de 15,53 ans) ayant une SFPJ. L'étude comprenait une période en double-aveugle de 13 semaines pendant lesquelles les patients ont été randomisés dans les groupes recevant quotidiennement soit la duloxétine 30 mg ou 60 mg soit le placebo. La duloxétine n'a

pas montré d’efficacité dans la réduction de la douleur mesurée par le score moyen du Questionnaire concis d’évaluation de la douleur (*Brief Pain Inventory*, BPI) en critère principal. Une variation de la moyenne des moindres carrés du score moyen de la douleur selon le BPI à 13 semaines par rapport à l’inclusion était de -0,97 dans le groupe placebo, comparé à ?1,62 dans le groupe duloxétine 30 mg ou 60 mg (p = 0,052). Les résultats de tolérance de l’étude étaient comparables au profil de sécurité connu de la duloxétine.

L’Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec la duloxétine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du trouble dépressif majeur, la douleur neuropathique diabétique périphérique et le trouble anxiété généralisée. 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 données de pharmacocinétique mettent en évidence une importante variabilité inter-individuelle (de l’ordre de 50 % à 60 %), en partie liée au sexe, à l'âge, à la consommation tabagique 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 par voie orale de la duloxétine varie de 32 % à 80 % (moyenne à 50 %). La prise 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 96 % environ aux protéines plasmatiques humaines. La duloxétine se lie à la fois à l'albumine et à l’?-1 glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée en cas d’insuffisance hépatique ou rénale.

Biotransformation

La duloxétine est fortement métabolisée et ses métabolites sont éliminés principalement dans les urines. Les deux cytochromes P450-2D6 et 1A2, sont responsables de la formation des deux principaux métabolites, le glucuroconjugué 4-hydroxyduloxétine et le sulfoconjugué 5?hydroxy 6 ?méthoxyduloxétine. D'après les études *in vitro*, les métabolites circulants de la duloxétine sont considérés comme pharmacologiquement inactifs. La pharmacocinétique de la duloxétine chez les patients « métaboliseurs lents » vis-à-vis du CYP2D6 n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Des données limitées laissent supposer que les taux plasmatiques de duloxétine sont plus élevés chez ces patients.

Élimination

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

Populations particulières

Sexe

Des différences pharmacocinétiques ont été observées entre les hommes et les femmes (la clairance plasmatique apparente est approximativement 50 % plus faible chez les femmes). Néanmoins, ces différences pharmacocinétiques ne justifient pas de recommander une posologie plus faible chez la femme.

Age

Des différences pharmacocinétiques ont été observées entre les femmes jeunes et âgées (? 65 ans) (chez les sujets âgés, l'aire sous la courbe augmente d'environ 25 % et la demi-vie est allongée d'environ 25 %), sans que ces différences ne soient suffisantes pour nécessiter des adaptations de la posologie. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement chez le sujet âgé (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'Aire Sous la Courbe (ASC), pour la duloxétine, deux fois plus élevées que les sujets sains. Les données pharmacocinétiques avec la duloxétine sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la duloxétine est modifiée en cas d'atteinte 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'aire sous la courbe était 3,7 fois plus importante chez les patients atteints d'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.

Femmes allaitantes

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'équilibre dans le lait maternel sont équivalentes à environ un quart des concentrations plasmatiques. La quantité de duloxétine passant dans le lait maternel est approximativement de 7 ?g/jour pour une posologie 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 de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur, après une administration orale quotidienne de 20 à 120 mg, a été caractérisée sur la base 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

Aucun effet génotoxique, ni carcinogène n'a été observé lors des tests standards réalisés avec la duloxétine chez le rat.

Lors de l'étude de carcinogénicité chez le rat, il a été observé des cellules polynucléées au niveau du foie, 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, mais cet effet a été considéré comme secondaire à l'induction des enzymes microsomales hépatiques. On ignore si ces données chez la souris sont extrapolables à l'Homme. Chez des rates recevant 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 (Aire Sous la Courbe – ASC) estimés correspondre, au plus, à l'exposition maximale en clinique ont été rapportés.

Dans une étude d'embryotoxicité chez le lapin, une incidence plus élevée de malformations cardiaques et du squelette a été observée à des taux d'exposition systémique (ASC) inférieurs à l'exposition maximale en clinique. Dans une autre étude testant une forte dose d'un sel différent de duloxétine, aucune malformation n'a été observée. 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 (ASC) à l'exposition maximale en clinique.

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 d'âge adulte. La concentration sans effet nocif observée a été déterminée comme étant de 20 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule : amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, povidone K30, talc, stéarate de magnésium, stéarylfumarate de sodium, acétylsuccinate d'hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, hypromellose, macrogol 4000.

Composants de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu brillant FCF (E133), rouge Allura AC (E129).

Encre d'impression : Shellac, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171), propylène glycol (E1520).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation après première ouverture :

Flacon : 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 PVC/PE/PCTFE/Aluminium ou PA/Al/PVC/Aluminium ou conditionnées en flacon (PEHD) avec bouchon à visser PP avec sécurité enfant.

Plaquettes : boîte de 7, 14, 28, 30 et 98 gélules gastro-résistantes.

Flacons de 30, 120 et 200 gélules gastro-résistantes.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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 MARCHE

SANDOZ

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 301 022 5 1 : 7 gélules sous plaquette(s) (PVC/PE/PCTFE/Aluminium)
- 34009 301 022 6 8 : 14 gélules sous plaquette(s) (PVC/PE/PCTFE/Aluminium)
- 34009 301 022 7 5 : 28 gélules sous plaquette(s) (PVC/PE/PCTFE/Aluminium)
- 34009 301 022 8 2 : 30 gélules sous plaquette(s) (PVC/PE/PCTFE/Aluminium)
- 34009 550 360 0 5 : 98 gélules sous plaquette(s) (PVC/PE/PCTFE/Aluminium)
- 34009 301 022 9 9 : 7 gélules sous plaquette(s) (PA/Al/PVC/Aluminium)
- 34009 301 023 0 5 : 14 gélules sous plaquette(s) (PA/Al/PVC/Aluminium)
- 34009 301 023 1 2 : 28 gélules sous plaquette(s) (PA/Al/PVC/Aluminium)
- 34009 301 023 2 9 : 30 gélules sous plaquette(s) (PA/Al/PVC/Aluminium)
- 34009 550 360 1 2 : 98 gélules sous plaquette(s) (PA/Al/PVC/Aluminium)
- 34009 301 023 3 6 : 30 gélules en flacon (PEHD)

- 34009 550 360 2 9 : 120 gélules en flacon (PEHD)
- 34009 550 360 3 6 : 200 gélules en flacon (PEHD)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.