

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante
Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante

Chaque gélule contient du chlorhydrate de duloxétine équivalant à 30 mg de duloxétine.

Excipient(s) à effet notoire : chaque gélule contient 42,26-46,57 mg de saccharose.

Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante

Chaque gélule contient du chlorhydrate de duloxétine équivalant à 60 mg de duloxétine.

Excipient(s) à effet notoire : chaque gélule contient 84,51-93,14 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante

Gélule opaque d'environ 15,9 mm de long, composée d'un corps blanc opaque et d'une coiffe bleue claire opaque, contenant des granules sphériques blanc-cassé à jaune-marron clair.

Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante

Gélule opaque d'environ 19,4 mm de long, composée d'un corps ivoire opaque et d'une coiffe bleue claire opaque, contenant des granules sphériques blanc-cassé à jaune-marron clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du trouble dépressif majeur.

Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique.

Traitement du trouble anxiété généralisée.

Duloxétine Zentiva est indiqué chez l'adulte.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Trouble dépressif majeur

La posologie initiale et 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 terme 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 avec la duloxétine à la posologie de 120 mg par jour pour le trouble dépressif majeur ou le trouble anxiété généralisée, du fait de données limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Duloxétine Zentiva ne doit pas être utilisé 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). Duloxétine Zentiva ne doit pas être utilisé 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 anxieux généralisé chez les patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les 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 Duloxétine Zentiva, 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 mono-amine 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 Duloxétine Zentiva 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

Duloxétine Zentiva 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, Duloxétine Zentiva doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une pression intra-oculaire 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

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique 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 (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).

Si un traitement associant la duloxétine à d'autres agents sérotoninergiques 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 Zentiva 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 agression 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 Duloxétine Zentiva est prescrit 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 débiter 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 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 la 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 anti-diurétique (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.

Saccharose

Duloxétine Zentiva en gélules gastro-résistantes contient du saccharose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares, comme une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en saccharose-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

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 Duloxétine Zentiva avant d'initier un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

L'association de Duloxétine Zentiva 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 la 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 (ASC0-

t). En conséquence, Duloxétine Zentiva ne doit pas être administré 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 Duloxétine Zentiva 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 Duloxétine Zentiva est administré 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 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'amitriptyline 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-H₂

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

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la duloxétine chez la femme enceinte. 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 maximale en clinique (voir rubrique 5.3).

Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

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 la duloxétine est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Dans les études menées chez les animaux, la duloxétine n'a pas d'effet sur la fertilité des 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

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

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par la duloxétine ont été : nausées, céphalées, sécheresse 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.

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 ($\geq 1/10$), 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 catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>				
		Laryngite		
<i>Affections du système immunitaire</i>				
			Réaction anaphylactique Manifestations d'hypersensibilité	
<i>Affections endocriniennes</i>				
			Hypothyroïdie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				
	Baisse de l'appétit	Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques)	Déshydratation Hyponatrémie SIADH ⁶	
<i>Affections psychiatriques</i>				
	Insomnie Agitation Baisse de la libido Anxiété Orgasmes anormaux Rêves anormaux	Idées suicidaires ^{5,7} Troubles du sommeil Bruxisme Désorientation Apathie	Comportements suicidaires ^{5,7} Manie Hallucinations Agressivité et colère ⁴	
<i>Affections du système nerveux</i>				
Céphalées Somnolence	Sensations vertigineuses Léthargie Tremblements Paresthésies	Myoclonies Akathisie ⁷ Nervosité Trouble de l'attention Dysgueusie Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos Sommeil de mauvaise qualité	Syndrome sérotoninergique ⁶ Convulsions ¹ Agitation psychomotrice ⁶ Symptômes extrapyramidaux ⁶	
<i>Affections oculaires</i>				
	Vision floue	Mydriase Troubles visuels	Glaucome	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
	Acouphènes ¹	Vertiges Otalgies		

<i>Affections cardiaques</i>				
	Palpitations	Tachycardie Arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire		
<i>Affections vasculaires</i>				
	Augmentation de la pression artérielle ³ Bouffées de chaleur	Syncope ² Hypertension ^{3,7} Hypotension orthostatique ² Froideur des extrémités	Crise hypertensive ^{3,6}	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Bâillements	Gêne pharyngée Epistaxis		
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
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	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				
		Hépatite ³ Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) Atteinte hépatique aiguë	Insuffisance hépatique ⁶ Ictère ⁶	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	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 Quincke ⁶	Vascularite cutanée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
	Douleurs musculo- squelettiques Spasmes musculaires	Tension musculaire 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>				
	Dysfonction érectile Trouble de l'éjaculation Ejaculation retardée	Hémorragie gynécologique Troubles menstruels Dysfonctionnement sexuel Douleur testiculaire	Symptômes ménopausiques Galactorrhée Hyperprolactinémie	
<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 chaud Trouble de la marche		
<i>Investigations</i>				
	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.

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.

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 d'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 – voir [Annexe V](#)

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage de duloxétine, seule ou en association avec d'autres médicaments, à la dose de 5 400 mg ont été rapportés. Des cas de décès sont survenus, principalement lors de surdosages poly médicamenteux, mais également avec la duloxétine seule à une dose d'environ 1 000 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 liberté 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 extra-cellulaires 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 3 158 patients (soit une exposition de 1 285 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 la 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 60 mg, une fois par jour, ont été randomisés, pour une durée supplémentaire de 6 mois, soit dans le groupe de la 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 de 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 terme 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 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 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 1^{ère} 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 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 évènement 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 été 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 évènement 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 anxieux généralisé. 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 anxieux généralisé, d'après les résultats du score de l'échelle PARS mesurant la sévérité du trouble anxieux généralisé (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 aiguë. Deux patients traités par le placebo lors de la période aiguë 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).

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le produit de référence contenant 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 anxieux généralisé. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La duloxétine est administrée sous forme d'un seul énantiomère. La duloxétine est principalement métabolisée par 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' α -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 h). 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 (\geq 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 µg/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 polynuclées 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

Saccharose
Amidon de maïs
Hypromellose
Talc
Succinate d'acétate d'hypromellose
Triéthylcitrate

Enveloppe de la gélule

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante

Coiffe de la gélule

- Indigotine (E132)
- Dioxyde de titane (E171)
- Gélatine

Corps de la gélule

- Dioxyde de titane (E171)
- Gélatine

Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante

Coiffe de la gélule

- Indigotine (E132)
- Dioxyde de titane (E171)
- Gélatine

Corps de la gélule

- Oxyde de fer jaune (E172)
- Dioxyde de titane (E171)
- Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

La conservation de ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de température.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PCTFE/Alu opaque.

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante

Boîtes de 7, 28 et 98 gélules.

Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante

Boîtes de 28, 56, 84 et 98 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République Tchèque

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

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante

EU/1/15/1028/001

EU/1/15/1028/002

EU/1/15/1028/003

Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante

EU/1/15/1028/004

EU/1/15/1028/005

EU/1/15/1028/006

EU/1/15/1028/007

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

20 août 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Zentiva, k.s.
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bucharest
Roumanie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante
Duloxétine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de duloxétine équivalent à 30 mg de duloxétine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du saccharose.
Consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule gastro-résistante

7 gélules gastro-résistantes
28 gélules gastro-résistantes
98 gélules gastro-résistantes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République Tchéque

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1028/001
EU/1/15/1028/002
EU/1/15/1028/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Duloxétine Zentiva 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante
Duloxétine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Zentiva, k.s.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante
Duloxétine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de duloxétine équivalant à 60 mg de duloxétine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du saccharose.
Consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule gastro-résistante

28 gélules gastro-résistantes
56 gélules gastro-résistantes
84 gélules gastro-résistantes
98 gélules gastro-résistantes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République Tchéque

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1028/004
EU/1/15/1028/005
EU/1/15/1028/006
EU/1/15/1028/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Duloxétine Zentiva 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

< PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante
Duloxétine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Zentiva, k.s.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Duloxétine Zentiva 30 mg, gélule gastro-résistante
Duloxétine Zentiva 60 mg, gélule gastro-résistante

Duloxétine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Duloxétine Zentiva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Duloxétine Zentiva
3. Comment prendre Duloxétine Zentiva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Duloxétine Zentiva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Duloxétine Zentiva et dans quel cas est-il utilisé?

Duloxétine Zentiva contient la substance active duloxétine. Duloxétine Zentiva augmente le niveau de sérotonine et de noradrénaline dans le système nerveux.

Duloxétine Zentiva est utilisé chez l'adulte pour traiter :

- une dépression,
- un trouble d'anxiété généralisée (sentiment chronique d'anxiété et de nervosité),
- une affection appelée douleur neuropathique diabétique (couramment décrite comme une brûlure, des coups de couteau, des picotements, des douleurs lancinantes, ou comme des chocs électriques. Il peut y avoir une perte de sensibilité de la zone touchée, ou une douleur au toucher, à la chaleur, au froid ou à la pression).

Duloxétine Zentiva commence à agir, chez la plupart des personnes souffrant de dépression ou d'anxiété, dans les deux semaines suivant le début du traitement mais cela peut prendre 2 à 4 semaines avant que votre état ne s'améliore. Informez votre médecin si vous ne sentez pas d'amélioration après ce temps-là. Votre médecin peut poursuivre votre traitement par Duloxétine Zentiva même si vous sentez mieux, afin de prévenir une rechute de votre dépression ou de votre anxiété.

Chez les patients souffrant de douleur neuropathique diabétique, cela peut prendre plusieurs semaines avant qu'une amélioration ne se produise. Consultez votre médecin si vous ne sentez pas d'amélioration après 2 mois.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Duloxétine Zentiva ?

NE prenez JAMAIS Duloxétine Zentiva si vous :

- êtes allergique à la duloxétine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),

- avez une maladie du foie,
- avez une maladie rénale sévère,
- prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours, un autre médicament de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir «Autres médicaments et Duloxétine Zentiva»),
- prenez de la fluvoxamine, habituellement utilisée pour traiter la dépression, de la ciprofloxacine ou de l'énoxacine utilisées pour traiter certaines infections.

Discutez avec votre médecin si vous présentez une pression artérielle élevée ou une maladie du cœur. Votre médecin vous dira si vous devez prendre Duloxétine Zentiva.

Avertissements et précautions

Duloxétine Zentiva peut ne pas vous convenir, pour l'une des raisons suivantes. Indiquez à votre médecin avant de prendre Duloxétine Zentiva si vous :

- prenez d'autres médicaments pour traiter la dépression (voir « Autres médicaments et Duloxétine Zentiva »),
- prenez du millepertuis, un traitement à base de plantes (*Hypericum perforatum*),
- avez une maladie rénale,
- avez déjà eu des convulsions,
- avez eu un ou plusieurs épisodes maniaques,
- souffrez de trouble bipolaire,
- avez des problèmes oculaires, par exemple certains types de glaucome (augmentation de la pression intra-oculaire),
- avez des antécédents de troubles hémorragiques (tendance à avoir des ecchymoses, des « bleus »),
- présentez un risque de diminution du sodium dans le sang (par exemple si vous prenez des diurétiques, surtout si vous êtes âgé),
- êtes actuellement traité par un autre médicament qui peut endommager le foie,
- prenez d'autres médicaments contenant de la duloxétine (voir « Autres médicaments et Duloxétine Zentiva »).

Duloxétine Zentiva peut provoquer une sensation d'agitation ou une incapacité à rester assis ou debout immobile. Prévenez votre médecin en cas d'apparition de tels symptômes.

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression ou de votre trouble anxieux

Si vous souffrez de dépression et/ou de troubles anxieux, vous pouvez parfois avoir des idées d'auto-agression (agression envers vous-même) ou de suicide. Ces manifestations peuvent être majorées au début d'un traitement par antidépresseur, car ce type de médicaments n'agit pas tout de suite mais seulement après 2 semaines ou plus de traitement.

Vous êtes plus susceptible de présenter ce type de manifestations si vous :

- avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé,
- êtes un jeune adulte. Les études cliniques ont montré que le risque de comportement suicidaire était accru chez les adultes de moins de 25 ans présentant une maladie psychiatrique et traités par un antidépresseur.

Si vous avez des idées suicidaires ou d'auto-agression, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes dépressif ou que vous souffrez d'un trouble anxieux, et en lui demandant de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

Enfant et adolescent de moins de 18 ans

Duloxétine Zentiva ne doit habituellement pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Il est également important de savoir que les patients de moins de 18 ans présentent un risque

accru d'effets indésirables, tels que tentative de suicide, pensées suicidaires et comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) lorsqu'ils sont traités par cette classe de médicaments. Néanmoins, il est possible que votre médecin décide de prescrire Duloxétine Zentiva à des patients de moins de 18 ans si il/elle décide que c'est dans l'intérêt du patient. Si votre médecin a prescrit Duloxétine Zentiva à un patient de moins de 18 ans et que vous désirez en discuter, adressez-vous à lui. Vous devez informer votre médecin si l'un des symptômes énumérés ci-dessus apparaît ou s'aggrave lors de la prise de Duloxétine Zentiva par un patient de moins de 18 ans. Vous devez également savoir que la sécurité à long terme concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental de Duloxétine Zentiva n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Duloxétine Zentiva

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Le principal composant de Duloxétine Zentiva, la duloxétine, est utilisé dans plusieurs médicaments pour différentes indications : douleur neuropathique diabétique, dépression, anxiété et incontinence urinaire. Ces médicaments ne doivent pas être associés chez une même personne. Vérifiez avec votre médecin si vous prenez déjà d'autres médicaments contenant de la duloxétine.

C'est à votre médecin de décider si vous pouvez prendre Duloxétine Zentiva avec d'autres médicaments. **Ne commencez pas ou n'interrompez pas un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance ou d'une préparation de phytothérapie, avant d'en parler avec votre médecin.**

Vous devez également dire à votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants :

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :** vous ne devez pas prendre Duloxétine Zentiva en association avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un IMAO. Pour exemple, le moclobémide (un antidépresseur) et le linézolide (un antibiotique) sont des IMAOs. L'association d'un IMAO avec de nombreux médicaments sur ordonnance, dont Duloxétine Zentiva, peut provoquer des effets indésirables graves, voire mettre votre vie en jeu. Après l'arrêt d'un IMAO, respectez un intervalle de temps d'au moins 14 jours avant de prendre Duloxétine Zentiva. Par ailleurs, vous devrez attendre au moins 5 jours après l'arrêt de Duloxétine Zentiva avant de pouvoir prendre un IMAO.
- **Médicaments pouvant causer une somnolence :** cela inclut des médicaments prescrits par votre médecin comme les benzodiazépines, des médicaments puissants contre la douleur, les antipsychotiques (neuroleptiques), le phénobarbital et les antihistaminiques.
- **Médicaments qui augmentent le niveau de sérotonine :** les triptans, le tramadol, le tryptophane, certains antidépresseurs : les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine comme la paroxétine et la fluoxétine), les IRSNA (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline comme la venlafaxine), les antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine et l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et les IMAOs (comme le moclobémide et le linézolide). Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables ; si vous présentez des symptômes inhabituels en prenant l'un de ces médicaments en même temps que Duloxétine Zentiva, vous devez consulter votre médecin.
- **Anticoagulants oraux ou anti-agrégants plaquettaires :** médicaments qui fluidifient le sang ou préviennent la formation de caillots sanguins. Ces médicaments pourraient augmenter le risque de saignements.

Duloxétine Zentiva avec des aliments, boissons et de l'alcool

Duloxétine Zentiva peut être pris pendant ou en dehors des repas. Vous devez être très prudent en cas de prise d'alcool pendant votre traitement par Duloxétine Zentiva.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- Parlez-en à votre médecin si vous êtes enceinte ou souhaitez l'être pendant la prise de Duloxétine Zentiva. Vous ne devez prendre Duloxétine Zentiva qu'après avoir discuté avec votre médecin des bénéfices possibles et de tout risque potentiel pour votre bébé à venir.

Assurez-vous que votre sage-femme et/ou votre médecin sont informés que vous prenez Duloxétine Zentiva. Lorsqu'ils sont pris au cours de la grossesse, ce type de médicaments (ISRS) peut augmenter le risque d'une maladie grave chez les bébés, appelée hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) provoquant une respiration plus rapide et un teint bleuâtre chez le nouveau-né. Ces symptômes apparaissent généralement durant les premières 24 heures après la naissance du bébé. Si cela survient chez votre bébé, vous devez immédiatement contacter votre sage-femme et/ou votre médecin.

Si vous prenez Duloxétine Zentiva en fin de grossesse, votre bébé pourrait avoir quelques symptômes dès la naissance. Ces symptômes commencent généralement à la naissance ou dans les jours qui suivent la naissance de votre bébé. Ces symptômes peuvent inclure des muscles flasques, des tremblements, une nervosité, une difficulté à s'alimenter, une respiration difficile et des convulsions. Si votre bébé présente un de ces symptômes à la naissance ou si vous êtes inquiet(e) à propos de la santé de votre bébé, contactez votre médecin ou votre sage-femme qui vous conseillera.

- Dites à votre médecin si vous allaitez. L'utilisation de Duloxétine Zentiva n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Vous devez demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Une somnolence et des sensations vertigineuses peuvent survenir avec Duloxétine Zentiva. Il est déconseillé de conduire des véhicules ou d'utiliser certains outils ou machines avant de savoir comment vous supportez Duloxétine Zentiva.

Duloxétine Zentiva contient du saccharose

Si vous êtes intolérant à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Duloxétine Zentiva ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Duloxétine Zentiva doit être pris par voie orale. Vous devez avaler la gélule entière, avec un verre d'eau.

Pour la dépression et la douleur neuropathique diabétique :

La dose habituelle de Duloxétine Zentiva est de 60 mg une fois par jour, mais votre médecin vous prescrira la dose qui vous est la plus adaptée.

Pour le trouble d'anxiété généralisée :

La dose habituelle de départ est de 30 mg une fois par jour, avec augmentation secondaire pour la plupart des patients à 60 mg une fois par jour, mais votre médecin vous prescrira la dose qui vous est la plus adaptée. La dose peut être ajustée jusqu'à 120 mg par jour selon votre réponse à Duloxétine Zentiva.

Pour ne pas oublier de prendre Duloxétine Zentiva, il est conseillé de prendre votre traitement à heure fixe tous les jours.

Parlez avec votre médecin de la durée de votre traitement par Duloxétine Zentiva. Vous ne devez pas arrêter de prendre Duloxétine Zentiva ou changer la dose sans en parler au préalable avec votre médecin. Il est important que votre maladie soit traitée correctement pour vous permettre d'aller mieux. Si elle n'est pas traitée, elle pourra persister, s'aggraver et être plus difficile à traiter.

Si vous avez pris plus de Duloxétine Zentiva que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris une dose de Duloxétine Zentiva supérieure à la dose prescrite. Les symptômes de surdosage incluent somnolence, coma, syndrome sérotoninergique (une réaction rare qui peut se traduire par des sentiments euphoriques, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), convulsions, vomissements et accélération des battements du cœur.

Si vous oubliez de prendre Duloxétine Zentiva

Si vous avez sauté une prise, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est déjà l'heure de la prise suivante, ne prenez que la dose prévue, comme d'habitude, sans compenser la prise sautée. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne dépassez jamais la dose journalière totale de Duloxétine Zentiva qui vous a été prescrite.

Si vous arrêtez de prendre Duloxétine Zentiva

N'arrêtez PAS le traitement sans avis médical, même si vous vous sentez mieux. Si votre médecin estime que vous n'avez plus besoin de prendre Duloxétine Zentiva, il ou elle vous demandera de l'arrêter en réduisant progressivement la dose sur une période de 2 semaines.

Certains patients, après avoir arrêté brutalement Duloxétine Zentiva, ont ressenti des signes tels que :

- étourdissements, picotements, fourmillements ou sensation de décharge électrique (en particulier, dans la tête), troubles du sommeil (rêves agités, cauchemars, insomnie), fatigue, somnolence, agitation, anxiété, envie de vomir (nausées) ou vomissements, tremblements, maux de tête, douleurs musculaires, irritabilité, diarrhées, transpiration excessive ou vertiges.

Ces symptômes ne sont généralement pas graves et disparaissent en quelques jours, mais si vous avez des symptômes gênants, demandez l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ces effets sont normalement d'intensité légère à modérée et disparaissent souvent après quelques semaines.

Effets indésirables les plus fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- maux de tête, somnolence ;
- envie de vomir (nausées), sècheresse de la bouche.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- manque d'appétit ;
- trouble du sommeil, sensation d'agitation, baisse du désir sexuel, anxiété, difficulté ou incapacité à avoir un orgasme, rêves inhabituels ;
- sensation vertigineuse, sensation de léthargie, tremblements, engourdissements, comprenant engourdissements, piqûres ou picotements sur la peau ;
- vision trouble ;
- bourdonnements d'oreille (entendre des sons dans l'oreille alors qu'il n'y a aucun son extérieur),
- perception des battements du cœur dans la poitrine (palpitations) ;
- augmentation de la tension artérielle, bouffées de chaleur ;
- tendance au bâillement ;
- constipation, diarrhée, douleurs à l'estomac, vomissements, brûlures d'estomac ou indigestion, flatulence;
- transpiration excessive, éruptions cutanées (avec démangeaison) ;

- douleurs musculaires, spasmes musculaires ;
- douleurs au moment d'uriner, envie fréquente d'uriner ;
- problèmes d'érection, modifications de l'éjaculation ;
- chutes (principalement chez les personnes âgées), fatigue ;
- perte de poids.

Les enfants et adolescents de moins de 18 ans souffrant de dépression traités par ce médicament ont présenté une perte de poids au début de la prise de ce médicament. Après 6 mois de traitement, le poids a augmenté et rattrapé celui d'autres enfants et adolescents de leur âge et de même sexe.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- inflammation de la gorge entraînant une voix rauque ;
- idées suicidaires, difficulté à dormir, grincement ou serrement des dents, sensation de désorientation, manque de motivation ;
- contractions ou mouvement brusque involontaires des muscles, sensation d'agitation ou incapacité à rester assis ou debout tranquillement, sensation de nervosité, difficultés de concentration, modification du goût, difficultés à contrôler les mouvements, par exemple manque de coordination ou mouvements involontaires des muscles, syndrome des jambes sans repos, mauvaise qualité du sommeil ;
- dilatation des pupilles (partie centrale noire de l'œil), troubles de la vision ;
- sensations de vertige ou « avoir la tête qui tourne » (vertiges), mal d'oreille ;
- accélération et/ou irrégularité des battements du cœur ;
- évanouissements, sensations de vertige, étourdissements ou évanouissements lors du passage à la position debout, doigts et/ou orteils froids ;
- sensation de gorge serrée, saignements de nez ;
- vomissement de sang, ou selles noirâtres (féces), gastro-entérite, éructation (rots), difficulté à avaler ;
- inflammation du foie pouvant causer des douleurs abdominales et une coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil ;
- sueurs nocturnes, urticaire, sueurs froides, sensibilité accrue de votre peau à l'exposition solaire, augmentation de la tendance aux ecchymoses (bleus) ;
- contraction musculaire, contractures musculaires ;
- difficultés voire incapacité à uriner, difficultés à commencer à uriner, besoin d'uriner la nuit, besoin d'uriner plus que d'habitude, diminution de la force du jet d'urine ;
- saignements vaginaux anormaux, règles anormales, incluant des règles abondantes, douloureuses, irrégulières ou prolongées, règles inhabituellement peu abondantes ou absence de règles, douleur dans les testicules ou les bourses ;
- douleur dans la poitrine, sensation de froid, soif, frissons, sensation de chaud, troubles de la marche ;
- prise de poids ;
- Duloxétine Zentiva peut causer des effets dont vous pouvez ne pas avoir conscience, tels qu'une augmentation des enzymes hépatiques ou du niveau sanguin du potassium, de la créatine phosphokinase, du sucre, ou du cholestérol.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- réaction allergique grave entraînant une difficulté à respirer ou des sensations vertigineuses avec un gonflement de la langue ou des lèvres, réactions allergiques ;
- diminution de l'activité de la glande thyroïde pouvant causer une fatigue ou une prise de poids,
- déshydratation, diminution du sodium dans le sang (surtout chez les personnes âgées ; les symptômes peuvent inclure sensations vertigineuses, faiblesse, confusion, somnolence ou grande fatigue, ou des nausées ou vomissements, les symptômes plus graves sont des évanouissements, des convulsions, ou des chutes), syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ;
- comportements suicidaires, épisode maniaque (hyperactivité, accélération des pensées et diminution du besoin de dormir), hallucinations, agressivité et colère ;

- « Syndrome sérotoninergique » (réaction rare qui peut se traduire par des sentiments euphoriques, une somnolence, une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), crises convulsives ;
- augmentation de la pression dans l'œil (glaucome) ;
- inflammation de la bouche, filets de sang rouge dans les selles, mauvaise haleine, inflammation du gros intestin (entraînant une diarrhée) ;
- insuffisance hépatique, coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil (jaunisse) ;
- syndrome de Stevens-Johnson (maladie grave qui se traduit par des cloques sur la peau, la bouche, les yeux et les parties génitales), réaction allergique grave entraînant un gonflement du visage ou de la gorge (œdème de Quincke) ;
- contractions des muscles de la mâchoire ;
- odeur anormale de l'urine ;
- symptômes de la ménopause, écoulement anormal de lait chez l'homme ou la femme.

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vascularite cutanée).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Duloxétine Zentiva

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

La conservation de ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Duloxétine Zentiva

La substance active est la duloxétine. Chaque gélule contient du chlorhydrate de duloxétine équivalant à 30 mg ou 60 mg de duloxétine.

Les autres composants sont :

Contenu de la gélule : Saccharose, amidon de maïs, hypromellose, talc, succinate d'acétate d'hypromellose, triéthylcitrate.

Enveloppe de la gélule :

Duloxétine Zentiva 30 mg

Coiffe de la gélule : Indigotine (E132), dioxyde de titane (E171), gélatine

Corps de la gélule : dioxyde de titane (E171), gélatine

Duloxétine Zentiva 60 mg

Coiffe de la gélule : Indigotine (E132), dioxyde de titane (E171), gélatine

Corps de la gélule : Oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine

Qu'est-ce que Duloxétine Zentiva et contenu de l'emballage extérieur

Duloxétine Zentiva est une gélule gastro-résistante. Chaque gélule contient des granules de chlorhydrate de duloxétine avec un enrobage pour les protéger de l'acidité gastrique.

Duloxétine Zentiva est disponible en 2 dosages : 30 mg et 60 mg.

Les gélules de 30 mg sont des gélules opaques d'environ 15,9 mm de long, composées d'un corps blanc opaque et d'une coiffe bleue claire opaque, contenant des granules sphériques blanc-cassé à jaune-marron clair.

Les gélules de 60 mg sont des gélules opaques d'environ 19,4 mm de long, composées d'un corps ivoire opaque et d'une coiffe bleue claire opaque, contenant des granules sphériques blanc-cassé à jaune-marron clair.

Duloxétine Zentiva 30 mg est disponible en boîtes de 7, 28 et 98 gélules.

Duloxétine Zentiva 60 mg est disponible en boîtes de 28, 56, 84 et 98 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
République Tchèque

Fabricant

Zentiva, k.s.
Theodor Pallady Nr 50
032266 Bucharest
Roumanie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.