









































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 MAOs, 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 ARICLAIM avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), les effets indésirables peuvent être plus fréquents.

#### *Dépression, idées et comportement suicidaires*

Bien que ARICLAIM ne soit pas indiqué dans le traitement de la dépression, il contient le même principe actif (duloxétine) qu'un médicament antidépresseur. 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 l'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 l'obtention de cette amélioration. En pratique clinique courante, le risque suicidaire peut augmenter en début de traitement. Les patients ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou ceux présentant des comportements suicidaires 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 sur des antidépresseurs *versus* placebo dans les troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement suicidaire avec les antidépresseurs comparé au placebo chez les patients de moins de 25 ans.

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). Les médecins devront inciter les patients à signaler, à tout moment, toute pensée ou tout sentiment de détresse ou tout symptôme dépressif. Si, lors du traitement par ARICLAIM, le patient développe des symptômes d'agitation ou de dépression, l'avis d'un spécialiste doit être demandé, la dépression étant une pathologie grave. Si la décision de débiter un

traitement par antidépresseur est prise, l'arrêt progressif de ARICLAIM est recommandé (voir rubrique 4.2).

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

L'utilisation de ARICLAIM 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. 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.

#### *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 d'ARICLAIM, 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 ARICLAIM 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).

#### *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*

ARICLAIM 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'interaction**

*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 ARICLAIM avant d'initier un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

L'association de ARICLAIM 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 ARICLAIM (voir rubrique 4.4).

*Inhibiteurs du CYP1A2* : le CYP1A2 étant impliqué dans le métabolisme de la duloxétine, l'utilisation concomitante de la 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<sub>0-t</sub>). En conséquence, ARICLAIM 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 ARICLAIM avec d'autres médicaments ou substances agissant sur le SNC, dont l'alcool et les sédatifs (par exemple benzodiazépines, morphino-mimétiques, 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 ARICLAIM 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 Ariclaim est co-administré 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-H<sub>2</sub>* : 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*

La duloxétine n'a pas d'effet sur la fertilité masculine et ses effets chez la femme sont apparus uniquement à des doses ayant entraîné une toxicité maternelle.

*Grossesse*

Il n'existe pas de donnée 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'être humain 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.

ARICLAIM ne doit être administré 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM. 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 ARICLAIM 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.

#### 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 ( $\geq 1/10$ ), 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 <sup>6</sup>	
<i>Affections psychiatriques</i>				
	Insomnie Agitation Baisse de la libido Anxiété	Idées suicidaires <sup>5,7</sup> Troubles du sommeil Bruxisme	Comportements suicidaires <sup>5,7</sup> Manie Hallucinations Agressivité et	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
	Orgasmes anormaux Rêves anormaux	Désorientation Apathie	colère <sup>4</sup>	
<i>Affections du système nerveux</i>				
Céphalées Somnolence	Sensations vertigineuses Léthargie Tremblements Paresthésies	Myoclonies Akathisie <sup>7</sup> Nervosité Trouble de l'attention Dysgueusie Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos Sommeil de mauvaise qualité	Syndrome sérotoninergique <sup>6</sup> Convulsions <sup>1</sup> Agitation psychomotrice <sup>6</sup> Symptômes extrapyramidaux <sup>6</sup>	
<i>Affections oculaires</i>				
	Vision floue	Mydriase Troubles visuels	Glaucome	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
	Acouphènes <sup>1</sup>	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 <sup>3</sup> Bouffées de chaleur	Syncope <sup>2</sup> Hypertension <sup>3,7</sup> Hypotension orthostatique <sup>2</sup> Froideur des extrémités	Crise hypertensive <sup>3,6</sup>	
<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 <sup>7</sup> Gastro-entérite Eructation Gastrite Dysphagie	Stomatite Emission de sang dans les selles Halitose Colite microscopique <sup>9</sup>	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				
		Hépatite <sup>3</sup> Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases)	Insuffisance hépatique <sup>6</sup> Ictère <sup>6</sup>	



Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
		alcalines) Atteinte hépatique aiguë		
<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 <sup>6</sup> Œdème de Quincke <sup>6</sup>	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 Dysfonction- nement sexuel Douleur testiculaire	Symptômes ménopausiques Galactorrhée Hyperprolacti- némie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
	Chutes <sup>8</sup> Fatigue	Douleur thoracique <sup>7</sup> 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	Hypercholestéro- lémie	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
		la créatinine phosphokinase sérique (CPK) Hyperkaliémie		

<sup>1</sup> Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement.

<sup>2</sup> Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement.

<sup>3</sup> Voir rubrique 4.4.

<sup>4</sup> Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après arrêt du traitement.

<sup>5</sup> 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).

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

<sup>7</sup> Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo.

<sup>8</sup> Les chutes étaient plus fréquentes chez les sujets âgées ( $\geq 65$  ans).

<sup>9</sup> Fréquence estimée sur la base des données de tous les essais cliniques.

### *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.

### 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 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 adrénérgiques. 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 clinique*

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<sup>ère</sup> 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 ARICLAIM 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*

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ARICLAIM dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique. 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' $\alpha$ -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.

*Elimination* : 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 ( $\geq 65$  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 qui allaitent* : La distribution de la duloxétine a été étudiée chez 6 femmes en période d'allaitement et qui avaient accouché depuis au moins 12 semaines. La duloxétine est retrouvée dans le lait maternel, et les concentrations à l'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.

### 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

#### Gélule :

Hypromellose

Succinate d'acétate d'hypromellose

Saccharose

Sucre en microbilles

Talc

Dioxyde de titane (E171)  
Triéthylcitrate

**Coque de la gélule :**

60 mg :

Gélatine

Laurylsulfate de sodium

Dioxyde de titane (E171)

Indigotine (E132)

Oxyde de fer jaune (E172)

Encre blanche comestible

Encre blanche comestible :

Dioxyde de titane (E171)

Propylène glycol

Shellac

Povidone

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

3 ans.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle (PVC), polyéthylène (PE) et polychlorotrifluoréthylène (PCTFE), recouvertes d'une feuille d'aluminium.

ARICLAIM 60 mg est disponible en boîtes de 28 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**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

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

EU/1/04/283/011

EU/1/04/283/012

**9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 11 août 2004

Date du dernier renouvellement : 24 juin 2009

**10. DATE DE REVISION DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

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



## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

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

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria N° 30,  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Espagne

## **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 MARCHE**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 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.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ÉTIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITES DE GÉLULES GASTRO-RÉSISTANTES DOSÉES À 30 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ARICLAIM 30 mg, gélule gastro-résistante  
Duloxétine

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

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

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRÉCAUTIONS 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**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

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

EU/1/04/283/008 (7 gélules gastro-résistantes)  
EU/1/04/283/009 (28 gélules gastro-résistantes)  
EU/1/04/283/010 (98 gélules gastro-résistantes)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ariclaim 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  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**  
**30 mg, gélules gastro-résistantes**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ARICLAIM 30 mg, gélule gastro-résistante  
Duloxétine

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

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITES DE GÉLULES GASTRO-RÉSISTANTES DOSÉES À 60 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ARICLAIM 60 mg, gélule gastro-résistante  
Duloxétine

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

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

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules gastro-résistantes  
98 gélules gastro-résistantes

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRÉCAUTIONS 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**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

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

EU/1/04/283/011 (28 gélules gastro-résistantes)

EU/1/04/283/012 (98 gélules gastro-résistantes)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ariclaim 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**  
**60 mg, gélules gastro-résistantes**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ARICLAIM 60 mg, gélule gastro-résistante  
Duloxétine

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

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

**ARICLAIM 30 mg, gélule gastro-résistante**  
**ARICLAIM 60 mg, gélule gastro-résistante**  
Duloxétine (sous forme de chlorhydrate)

**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 ARICLAIM et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ARICLAIM
3. Comment prendre ARICLAIM
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ARICLAIM
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que ARICLAIM et dans quels cas est-il utilisé ?

ARICLAIM contient la substance active duloxétine. ARICLAIM augmente les taux de sérotonine et de noradrénaline dans le système nerveux.

ARICLAIM est un médicament destiné au traitement d'une affection appelée douleur neuropathique diabétique chez l'adulte (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).

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 ARICLAIM ?

**Ne prenez jamais ARICLAIM 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 ARICLAIM »)
- prenez de la fluvoxamine habituellement utilisée pour traiter la dépression, de la ciprofloxacine ou de l'enoxacine utilisée pour traiter certaines infections
- prenez d'autres médicaments contenant de la duloxétine (voir « Autres médicaments et ARICLAIM »)

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

## **Avertissements et précautions**

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

- prenez des médicaments pour traiter la dépression (voir « Autres médicaments et ARICLAIM »)
- 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 traités par un autre médicament qui peut endommager le foie
- prenez d'autres médicaments contenant de la duloxétine (voir « Autres médicaments et ARICLAIM »)

ARICLAIM 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 d'une dépression ou d'un trouble anxieux.***

Bien qu'ARICLAIM ne soit pas indiqué dans le traitement de la dépression, sa substance active (la duloxétine) est utilisé en tant que médicament antidépresseur. 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***

ARICLAIM 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et ARICLAIM**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Le principal composant de ARICLAIM, la duloxétine, est utilisé dans plusieurs médicaments pour différentes indications :

- 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM, 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 ARICLAIM. Par ailleurs, vous devrez attendre au moins 5 jours après l'arrêt de ARICLAIM 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 ARICLAIM, 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.

#### **ARICLAIM avec des aliments, boissons et de l'alcool**

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

#### **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 ARICLAIM, vous devez en informer votre médecin. Vous ne devez prendre ARICLAIM 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 ARICLAIM. 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM 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 ARICLAIM. Il est déconseillé de conduire des véhicules ou d'utiliser certains outils ou machines avant de savoir comment vous supportez ARICLAIM.

### **ARICLAIM contient du saccharose.**

ARICLAIM contient du **saccharose**. Si vous êtes intolérant à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre ARICLAIM ?**

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

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

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

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

Parlez avec votre médecin de la durée de votre traitement par ARICLAIM. Vous ne devez pas arrêter de prendre ARICLAIM 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 d'ARICLAIM que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris une dose de ARICLAIM 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 ARICLAIM**

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 ARICLAIM qui vous a été prescrite.

### **Si vous arrêtez de prendre ARICLAIM**

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 ARICLAIM, 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 ARICLAIM, 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

##### **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 mouvements brusques 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 (fèces), 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
- Ariclain 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 ARICLAIM ?

### 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 la boîte.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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 ARICLAIM

La substance **active** est la duloxétine.

Chaque gélule contient 30 ou 60 mg de duloxétine, sous forme de chlorhydrate.

Les **autres** composants sont :

*Gélule* : hypromellose, succinate d'acétate d'hypromellose, saccharose, sucre en microbilles, talc, dioxyde de titane (E171), triéthyl-citrate. (Voir la fin de la rubrique 2 pour plus d'informations sur le saccharose).

*Coque de la gélule* : gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172) (60 mg seulement) et encre verte comestible (30 mg) ou encre blanche comestible (60 mg).

*Encre verte comestible* : oxyde de fer noir synthétique (E172), oxyde de fer jaune synthétique (E172), propylène glycol, shellac.

*Encre blanche comestible* : dioxyde de titane (E171), propylène glycol, shellac, povidone.

### Comment se présente ARICLAIM et contenu de l'emballage extérieur

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

Ariclaim est disponible selon 2 dosages : 30 mg et 60 mg.

Les gélules 30 mg sont bleues et blanches portant imprimées les mentions « 30 mg » et le code « 9543 ».

Les gélules 60 mg sont bleues et vertes portant imprimées les mentions « 60 mg » et le code « 9542 ».

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

ARICLAIM 60 mg est disponible en boîtes de 28 et 98 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

*Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché* : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

*Fabricant* : Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Dista S.A..  
Tel: + 34 91 623 17 32

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 38 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

Ce médicament n'est plus autorisé