

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

YENTREVE 20 mg, gélule gastro-résistante.

YENTREVE 40 mg, gélule gastro-résistante.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### YENTREVE 20 mg

Chaque gélule contient 20 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate).

#### *Excipient(s) à effet notoire*

Chaque gélule peut contenir jusqu'à 37 mg de saccharose.

### YENTREVE 40 mg

Chaque gélule contient 40 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate).

#### *Excipient(s) à effet notoire*

Chaque gélule peut contenir jusqu'à 74 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

YENTREVE 20 mg

Corps bleu opaque imprimé '20 mg', et coiffe bleu opaque imprimée '9544'.

YENTREVE 40 mg

Corps orange opaque imprimé '40 mg', et coiffe bleu opaque imprimée '9545'.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

YENTREVE est indiqué chez la femme dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort modérée à sévère.

YENTREVE est indiqué chez l'adulte.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie recommandée de YENTREVE est de 40 mg deux fois par jour, à prendre pendant ou en dehors des repas. Après 2 à 4 semaines de traitement, les patientes devront être réévaluées pour déterminer l'efficacité et la tolérance du traitement. Il peut être utile pour certaines patientes de débiter le traitement à la posologie de 20 mg deux fois par jour pendant deux semaines avant d'atteindre la posologie recommandée de 40 mg deux fois par jour. Cette augmentation progressive de la posologie peut diminuer, sans le supprimer, le risque de nausées et de sensations vertigineuses.

Toutefois, peu de données confirment l'efficacité de YENTREVE à cette dose.

L'efficacité de YENTREVE n'a pas été évaluée au-delà de 3 mois dans les études *versus* placebo. Le bénéfice du traitement devra être réévalué à intervalles réguliers.

L'association de YENTREVE à un programme de rééducation périnéo-sphinctérienne peut s'avérer plus efficace que chacune des deux thérapeutiques seules. Il est recommandé d'envisager l'association d'une rééducation périnéo-sphinctérienne.

#### *Insuffisance hépatique*

YENTREVE ne doit pas être utilisé chez les femmes souffrant d'une maladie du foie 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 ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 mL/min). YENTREVE ne doit pas être utilisé chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min ; voir rubrique 4.3).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Populations particulières*

##### *Sujets âgés*

La prudence s'impose chez le sujet âgé.

#### *Arrêt du traitement*

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par YENTREVE, 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.

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

YENTREVE ne doit pas être utilisé en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs, irréversibles (voir rubrique 4.5).

YENTREVE ne doit pas être utilisé en association avec les inhibiteurs du CYP1A2, comme la fluvoxamine, la ciprofloxacine ou l'énoxacine car l'association entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la duloxétine (voir rubrique 4.5).

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

L'instauration du traitement par YENTREVE est contre-indiquée chez les patientes 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*

YENTREVE doit être utilisé avec prudence chez les patientes ayant des antécédents d'épisodes maniaques ou souffrant de troubles bipolaires et/ou de convulsions.

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

##### *Mydriase*

Des cas de mydriase ayant été rapportés avec la duloxétine, cette dernière doit être prescrite avec prudence chez des patientes présentant une augmentation de la pression intra-oculaire 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 certaines patientes. 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 patientes présentant une hypertension préexistante. Par conséquent, chez les patientes 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 patientes 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 patientes présentant une augmentation persistante de la pression artérielle au cours de leur traitement par duloxétine, une diminution de la posologie ou un sevrage progressif devra être envisagé (voir rubrique 4.8). Chez les patientes 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 patientes sous hémodialyse pour insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Pour les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, voir la rubrique 4.3. Voir la rubrique 4.2 pour une information sur les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

### *Hémorragie*

Des cas de saignements anormaux, tels qu'ecchymoses, purpura et hémorragies gastro-intestinales ont été rapportés avec les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et avec les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA), dont la duloxétine. La duloxétine peut augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubrique 4.6). La prudence s'impose chez les patientes prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour modifier la fonction plaquettaire (exemple les AINS ou l'acide acétylsalicylique), ainsi que chez les patientes prédisposées aux hémorragies.

### *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 un essai clinique, les effets indésirables observés à l'arrêt brutal du traitement sont survenus chez environ 44 % des patients traités par YENTREVE et 24 % 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).

### *Hyponatrémie*

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés lors de l'administration de YENTREVE, 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 patientes ayant un risque augmenté d'hyponatrémie, comme les patientes âgées, cirrhotiques, déshydratées ou traitées par diurétiques.

### *Dépression, idées et comportements suicidaires*

Bien que YENTREVE 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 obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patientes devront être surveillées étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. En pratique clinique courante, le risque suicidaire peut augmenter en début de traitement. Les patientes ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou celles 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 patientes à signaler, à tout moment, toute pensée ou tout sentiment de détresse ou tout symptôme dépressif. Si, lors du traitement par YENTREVE, la patiente 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 YENTREVE est recommandé (voir rubrique 4.2).

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

L'utilisation de YENTREVE 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.

#### *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'utilisation concomitante de plusieurs de ces médicaments chez une même patiente 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 patientes traitées par d'autres médicaments associés à des atteintes hépatiques.

#### *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 patientes qui développent ces symptômes.

#### *Dysfonction sexuelle*

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

#### *Saccharose*

YENTREVE en gélules gastro-résistantes contient du saccharose. Les patientes atteintes 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.

#### *Sodium*

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

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

*Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)* : en raison du risque de syndrome sérotoninergique, la duloxétine ne doit pas être utilisée en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs irréversibles, ou alors un délai d'au moins 14 jours doit être respecté après l'arrêt du traitement par IMAO. D'après la demi-vie de la duloxétine, un délai d'au moins 5 jours doit être respecté après l'arrêt du traitement par YENTREVE avant d'initier un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

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

*Inhibiteurs du CYP1A2* : le CYP1A2 étant impliqué dans le métabolisme de la duloxétine, l'utilisation concomitante de duloxétine avec de puissants inhibiteurs 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, YENTREVE ne doit pas être administré en association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 comme la fluvoxamine (voir rubrique 4.3).

*Médicaments du SNC* : la prudence s'impose en cas d'association de YENTREVE avec d'autres médicaments ou substances d'action centrale, 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 patientes prenant des ISRS/IRSNA en association avec des agents sérotoninergiques. La prudence s'impose si YENTREVE 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 d'autres médicaments*

*Médicaments métabolisés par le CYP1A2* : la pharmacocinétique de la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas été significativement modifiée par 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 la duloxétine (40 mg deux fois par jour) 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, et aucun ajustement de la posologie n'est recommandé. La prudence s'impose si YENTREVE est co-administrée avec des médicaments qui sont 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 composés stéroïdiens* : les résultats des études *in vitro* montrent que la duloxétine n'est pas un inducteur du CYP3A. Il n'a pas été conduit d'études spécifiques d'interactions médicamenteuses *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 d'autres médicaments sur la duloxétine*

*Anti-acides et anti-H<sub>2</sub>* : la co-administration de YENTREVE avec des anti-acides à base de sels d'aluminium et de magnésium, ou avec la famotidine, n'a pas eu d'effet significatif sur le taux ou le délai d'absorption de la duloxétine après administration orale d'une dose de 40 mg.

*Inducteurs du CYP1A2* : les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les concentrations plasmatiques de la duloxétine étaient réduites environ de moitié chez les fumeurs comparativement à celles des non fumeurs.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### *Fertilité*

Dans les études effectuées chez l'animal, la duloxétine n'a pas d'effet sur la fertilité chez les mâles et ses effets chez les femelles sont apparus uniquement à des doses ayant entraîné une toxicité maternelle.

### *Grossesse*

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction pour des taux d'exposition systémiques (Aires Sous la Courbe) de duloxétine inférieurs à l'exposition clinique maximale (voir rubrique 5.3).

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

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

Les données issues de l'étude observationnelle américaine ont mis en évidence une augmentation (moins de 2 fois) du risque d'hémorragie en post-partum faisant suite à une exposition à la duloxétine dans le mois précédant la naissance.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation des ISRS au cours de la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait exploré l'association entre HPPN et un traitement par IRSNA, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la duloxétine, étant donné le mécanisme d'action associé (inhibition de la recapture de la sérotonine).

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

YENTREVE 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, YENTREVE est contre-indiqué 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 YENTREVE. Les patientes doivent être informées 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 patientes traitées par YENTREVE lors des études cliniques réalisées dans l'incontinence urinaire d'effort et dans le cas d'autres troubles du bas appareil urinaire ont été nausées, sécheresse de la bouche, fatigue et constipation. L'analyse des données de quatre études cliniques contrôlées *versus* placebo, sur 12 semaines, chez des patientes atteintes d'incontinence urinaire d'effort, incluant 958 patientes traitées par duloxétine et 955 sous placebo, a montré que les effets indésirables sont habituellement survenus durant la première semaine de traitement. Toutefois, la majorité des effets indésirables les plus fréquents ont été d'intensité légère à modérée et ont disparu dans les 30 jours suivant leur apparition (par ex. nausées).

##### 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>				
		Manifestations d'hypersensibilité	Réaction anaphylactique	
<i>Affections endocriniennes</i>				
		Hypothyroïdie		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				
	Baisse de l'appétit	Déshydratation	Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques) Hyponatrémie SIADH <sup>6</sup>	
<i>Affections psychiatriques</i>				
	Insomnie Agitation Baisse de la libido Anxiété Troubles du sommeil	Bruxisme Désorientation Apathie Orgasmes anormaux Rêves anormaux	Comportements suicidaires <sup>5,6</sup> Idées suicidaires <sup>5,7</sup> Manie <sup>6</sup> Hallucinations Agressivité et colère <sup>4,6</sup>	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Affections du système nerveux</i>				
	Céphalées Sensations vertigineuses Léthargie Somnolence Tremblements Paresthésie	Nervosité Trouble de l'attention Dysgueusie Sommeil de mauvaise qualité	Syndrome sérotoninergique <sup>6</sup> Convulsions <sup>1,6</sup> Myoclonie Akathisie <sup>6</sup> Agitation psychomotrice <sup>6</sup> Symptômes extrapyramidaux <sup>6</sup> Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos	
<i>Affections oculaires</i>				
	Vision floue	Mydriase Troubles visuels Sécheresse oculaire	Glaucome	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
	Vertiges	Acouphènes <sup>1</sup> Otalgies		
<i>Affections cardiaques</i>				
		Palpitations Tachycardie	Arythmie supraventriculaire principalement à type de fibrillation auriculaire <sup>6</sup>	
<i>Affections vasculaires</i>				
	Hypertension <sup>3,7</sup> Bouffées de chaleur	Syncope <sup>2</sup> Augmentation de la pression artérielle <sup>3</sup>	Crise hypertensive <sup>3</sup> Hypotension orthostatique <sup>2</sup> Froideurs des extrémités	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
		Bâillements	Gêne pharyngée Epistaxis Maladie pulmonaire interstitielle <sup>10</sup> Pneumopathie à éosinophiles <sup>6</sup>	
<i>Affections gastro-intestinales</i>				

<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>
Nausées Sécheresse de la bouche Constipation	Diarrhée Douleur abdominale Vomissements Dyspepsie	Hémorragie gastro-intestinale <sup>7</sup> Gastro-entérite Stomatite Eructation Gastrite Dysphagie Flatulence Mauvaise haleine	Emission de sang dans les selles Colite microscopique <sup>9</sup>	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				
		Hépatite <sup>3</sup> Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) Atteinte hépatique aiguë	Insuffisance hépatique <sup>6</sup> Ictère <sup>6</sup>	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	Hypersudation	Eruption cutanée Sueurs nocturnes Urticaire Dermatite de contact Sueurs froides Augmentation de la tendance aux ecchymoses	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>6</sup> Œdème de Quincke <sup>6</sup> Réactions de photosensibilité	Vascularite cutanée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
		Douleurs musculo-squelettiques Tension musculaire Spasmes musculaires Trismus	Contractions musculaires	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				
		Retard mictionnel Dysurie Nocturie Pollakiurie Odeur anormale de l'urine	Rétention urinaire <sup>6</sup> Polyurie Diminution du débit urinaire	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
		Hémorragie gynécologique Symptômes ménopausiques	Troubles menstruels Galactorrhée Hyperprolactinémie Hémorragie du post-partum <sup>6</sup>	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
Fatigue	Asthénie Frissons	Douleur thoracique <sup>7</sup> Chutes <sup>8</sup> Sensation anormale Sensation de froid Soif Malaise Sensation de chaud	Démarche anormale	
<i>Investigations</i>				
		Perte de poids Prise de poids Hypercholestérolémie Augmentation de 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 en particulier 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.

<sup>10</sup> Fréquence estimée d'après les essais cliniques contrôlés contre placebo.

### c. Description d'effets indésirables spécifiques

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

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

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.

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.

#### 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). Une libération des voies aériennes supérieures devra être pratiquée. Un monitoring cardiovasculaire et une surveillance des fonctions vitales sont recommandés 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 patientes symptomatiques. Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption. La duloxétine a un grand volume de distribution et il est peu probable que la diurèse forcée, l'hémodépuration et l'exsanguino-transfusion puissent être bénéfiques.

## **5. PROPRIÉTÉS 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.

#### *Effets pharmacodynamiques*

Les études chez l'animal ont montré que l'augmentation des taux de 5-HT et de NA au niveau de la moelle épinière sacrée entraîne une augmentation du tonus urétral via la stimulation du nerf honteux commandant le sphincter strié urétral uniquement pendant la phase de remplissage du cycle mictionnel. On pense qu'un mécanisme similaire s'exerce chez la femme, provoquant une fermeture plus forte de l'urètre pendant la phase de remplissage et lors d'un effort physique, ce qui expliquerait l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort.

### *Efficacité et sécurité cliniques*

L'efficacité de la duloxétine à 40 mg deux fois par jour dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort a été établie dans quatre études en double aveugle *versus* placebo, dans lesquelles ont été randomisées 1 913 femmes (âgées de 22 à 83 ans) atteintes d'incontinence urinaire d'effort, dont 958 de ces patientes ont été randomisées dans le groupe duloxétine et 955 dans le groupe placebo. Les critères d'efficacité principaux étaient la fréquence des épisodes d'incontinence (FEI), d'après les calendriers mictionnels, et le score obtenu d'après un questionnaire de qualité de vie spécifique de l'incontinence (I-QOL).

*Fréquence des épisodes d'incontinence* : dans les quatre études, une diminution de 50 % ou plus (en médiane) de la fréquence des épisodes d'incontinence (FEI) a été observée sous duloxétine, *versus* 33 % sous placebo. Des différences ont été observées à chaque visite après 4 semaines (duloxétine 54 % et placebo 22 %), 8 semaines (52 % et 29 %) et 12 semaines de traitement (52 % et 33 %).

Dans une étude complémentaire limitée aux patientes atteintes d'incontinence urinaire d'effort sévère, toutes les réponses avec la duloxétine ont été obtenues dans les 2 semaines.

L'efficacité de YENTREVE n'a pas été évaluée au-delà de 3 mois dans les études *versus* placebo. Le bénéfice clinique de YENTREVE comparé au placebo n'a pas été démontré chez les femmes atteintes d'incontinence urinaire d'effort légère, définie dans les études randomisées par une fréquence des épisodes d'incontinence < 14 par semaine. Chez ces femmes, YENTREVE pourrait n'apporter aucun bénéfice supplémentaire par rapport aux thérapeutiques habituelles.

*Qualité de vie (I-QOL)* : Les scores de qualité de vie obtenus sur l'échelle de qualité de vie spécifique de l'incontinence (I-QOL) ont été significativement améliorés sous duloxétine, *versus* placebo (amélioration du score de 9,2 *versus* 5,9,  $p < 0,001$  respectivement). En utilisant une échelle d'amélioration globale (PGI-I : Patient Global Impression of Improvement ou Impression globale d'amélioration ressentie par les patientes), significativement plus de femmes sous duloxétine ont considéré que leurs symptômes d'incontinence d'effort étaient améliorés avec le traitement, comparativement à celles du groupe placebo (64,6 % *versus* 50,1 %,  $p < 0,001$ ).

*YENTREVE et antécédents de traitements chirurgicaux de l'incontinence* : Il existe peu de données suggérant que les bénéfices de YENTREVE ne sont pas diminués chez les patientes souffrant d'une incontinence urinaire d'effort et ayant subi au préalable une intervention chirurgicale pour un problème d'incontinence.

*YENTREVE et rééducation périnéo-sphinctérienne* : lors d'une étude randomisée contrôlée, en aveugle, de 12 semaines, YENTREVE a réduit de façon plus importante la fréquence des épisodes d'incontinence que le placebo ou la rééducation périnéo-sphinctérienne seule. Le traitement combiné (association de la duloxétine et d'une rééducation périnéo-sphinctérienne) a montré à la fois une réduction plus importante du nombre de protections utilisées et une amélioration plus importante des critères spécifiques de qualité de vie que lorsque YENTREVE ou la rééducation périnéo-sphinctérienne sont utilisés seuls.

### *Population pédiatrique*

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec YENTREVE dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La duloxétine est administrée sous forme d'un énantiomère unique. La duloxétine est entièrement métabolisée par plusieurs enzymes d'oxydation (CYP1A2 et l'enzyme polymorphe CYP2D6), puis conjuguée. Les données de cinétique mettent en évidence une importante variabilité inter-individuelle

(de l'ordre de 50 % à 60 %), en partie due au sexe, à l'âge, à la consommation tabagique et au statut de métaboliseur CYP2D6.

*Absorption* : La duloxétine est bien absorbée après administration orale, avec une  $C_{max}$  atteinte 6 heures après l'administration. La biodisponibilité orale absolue de la duloxétine s'échelonne 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 marginalement le degré 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 altérée par l'insuffisance hépatique ou rénale.

*Biotransformation* : La duloxétine est largement métabolisée et les métabolites sont éliminés principalement dans l'urine. Le CYP2D6 et le CYP1A2, tous deux, 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" par rapport au 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 après administration orale varie de 8 à 17 heures (en moyenne : 12 heures). Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique de la duloxétine est comprise entre 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) (l'aire sous la courbe augmente de 25 % environ et la demi-vie est plus longue chez les sujets âgés d'environ 25 %), bien que l'ampleur de ces différences ne soit pas suffisante pour justifier des ajustements 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 patientes en insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse avaient des valeurs de  $C_{max}$  de duloxétine et d'Aire Sous la Courbe (ASC) deux fois plus élevées que les sujets sains. Les données pharmacocinétiques sont limitées chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée.

*Insuffisance hépatique* : une atteinte hépatique modérée (Classe B de Child Pugh) a affecté la pharmacocinétique de la duloxétine. Par rapport aux sujets sains, la clairance plasmatique apparente de la duloxétine était inférieure de 79 %, la demi-vie terminale était 2,3 fois plus longue et l'aire sous la courbe était 3,7 fois plus élevée chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique de la duloxétine et de ses métabolites n'a pas été étudiée chez les patientes atteintes d'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  $\mu$ g/jour pour une posologie de 40 mg deux fois par jour. L'allaitement n'a pas influencé pas la pharmacocinétique de la duloxétine.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet génotoxique, ni carcinogénique n'a été observé lors des test standards réalisés avec la duloxétine chez le rat. Lors de l'étude de carcinogénicité chez le rat, il a été observé des cellules à plusieurs noyaux au niveau du foie, en l'absence de toute autre anomalie histopathologique. Le mécanisme associé et le lien en clinique sont inconnus.

Des souris femelles recevant la duloxétine pendant 2 ans ont montré, à forte dose uniquement (144 mg/kg/jour), une augmentation d'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocytaires ; mais cet effet a été considéré comme secondaire à l'induction des enzymes microsomaux hépatiques. On ignore si ces données chez la souris sont extrapolables à l'espèce humaine. Chez des rates recevant la duloxétine, avant et pendant l'accouplement et en début de grossesse, ont été mis en évidence 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. 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu de la gélule

Hypromellose  
Succinate d'acétate d'hypromellose  
Saccharose  
Sucre en microbilles  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)  
Triéthylcitrate

#### Contenu de la coque de la gélule

*YENTREVE 20 mg*

Gélatine  
Laurylsulfate de sodium  
Dioxyde de titane (E171)  
Indigotine (E132)  
Encre noire comestible

Encre comestible :

Oxyde de fer noir synthétique (E172)  
Propylène glycol



Shellac

*YENTREVE 40 mg*

Gélatine

Laurylsulfate de sodium

Dioxyde de titane (E171)

Indigotine (E132)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Encre noire comestible

Encre comestible :

Oxyde de fer noir synthétique (E172)

Propylène glycol

Shellac

## **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.

YENTREVE 20 mg

YENTREVE 20 mg est disponible en boîtes de 28, 56 et 98 gélules gastro-résistantes.

YENTREVE 40 mg

YENTREVE 40 mg est disponible en boîtes de 28, 56, 98 et 140 gélules gastro-résistantes et en emballage multiple contenant 196 (2 boîtes de 98) gélules gastro-résistantes.

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

EU/1/04/280/001

EU/1/04/280/002

EU/1/04/280/003  
EU/1/04/280/004  
EU/1/04/280/005  
EU/1/04/280/006  
EU/1/04/280/007  
EU/1/04/280/008

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

Date de première autorisation : 11 août 2004.  
Date du dernier renouvellement : 24 juin 2009

**10. DATE DE MISE À JOUR 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>

## **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

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE 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 réalise 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 réduction du risque) est franchie.

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**BOITES DE GÉLULES GASTRO-RÉSISTANTES DOSÉES À 40 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

YENTREVE 40 mg, gélule gastro-résistante  
Duloxétine

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

Chaque gélule contient 40 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  
56 gélules gastro-résistantes  
98 gélules gastro-résistantes  
140 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/1/04/280/002 (28 gélules gastro-résistantes)  
EU/1/04/280/003 (56 gélules gastro-résistantes)  
EU/1/04/280/004 (98 gélules gastro-résistantes)  
EU/1/04/280/005 (140 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**

YENTREVE 40 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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE D'UN EMBALLAGE MULTIPLE DE GÉLULES GASTRO-RÉSISTANTES DOSÉES À 40 MG (SANS BLUE-BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

YENTREVE 40 mg, gélule gastro-résistante  
Duloxétine

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

Chaque gélule contient 40 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**

98 gélules gastro-résistantes. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

**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/1/04/280/006

**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**

YENTREVE 40 mg

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

**BOITE D'UN EMBALLAGE MULTIPLE DE GÉLULES GASTRO-RÉSISTANTES DOSÉES  
À 40 MG (AVEC BLUE-BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

YENTREVE 40 mg, gélule gastro-résistante  
Duloxétine

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

Chaque gélule contient 40 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**

Emballage multiple : 196 (2 boîtes de 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/1/04/280/006

**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**

YENTREVE 40 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 (40 mg, gélules gastro-résistantes)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

YENTREVE 40 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**

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

**BOITES DE GÉLULES GASTRO-RÉSISTANTES DOSÉES À 20 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

YENTREVE 20 mg, gélule gastro-résistante  
Duloxétine

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

Chaque gélule contient 20 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**

56 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/1/04/280/001 (56 gélules gastro-résistantes)

EU/1/04/280/007 (28 gélules gastro-résistantes)

EU/1/04/280/008 (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**

YENTREVE 20 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 (20 mg, gélules gastro-résistantes)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

YENTREVE 20 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**



**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**YENTREVE 40 mg, gélule gastro-résistante**

**YENTREVE 20 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 YENTREVE et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre YENTREVE
3. Comment prendre YENTREVE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver YENTREVE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce que YENTREVE et dans quels cas est-il utilisé**

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

YENTREVE est un médicament destiné au traitement de l'incontinence urinaire d'effort chez la femme, par voie orale.

L'incontinence urinaire d'effort est un trouble médical caractérisé par des fuites ou pertes accidentelles d'urine survenant lors d'un effort physique ou de certaines activités comme rire, tousser, éternuer, soulever un poids ou pratiquer un sport.

YENTREVE agirait en augmentant la force du muscle permettant de retenir l'émission d'urine lorsque vous riez, éternuez ou pratiquez une activité physique.

L'efficacité de YENTREVE est renforcée si il est associé à un programme de rééducation périnéo-sphinctérienne.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre YENTREVE**

**NE prenez JAMAIS YENTREVE 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 médicament de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir « Autres médicaments et YENTREVE »)
- 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 YENTREVE.

### **Avertissements et précautions**

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

- prenez d'autres médicaments pour traiter la dépression (voir « Autres médicaments et YENTREVE »)
- 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 »), en particulier si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- présentez un risque de diminution du sodium dans le sang (par exemple si vous prenez des diurétiques, surtout si vous êtes âgée)
- êtes actuellement traitées par un autre médicament qui peut endommager le foie
- prenez d'autres médicaments contenant de la duloxétine (voir « Autres médicaments et YENTREVE »)

YENTREVE 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.

Les médicaments comme YENTREVE (appelés ISRS/IRSN) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4). Dans certains cas, ces symptômes se sont prolongés après l'arrêt du traitement.

### ***Idées suicidaires et aggravation d'une dépression ou d'un trouble anxieux.***

Bien que YENTREVE ne soit pas indiqué dans le traitement de la dépression, sa substance active (la duloxétine) est utilisée 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 davantage susceptibles de présenter ce type de manifestations si vous :

- avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé,
- êtes une 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***

YENTREVE ne doit 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. Vous devez également savoir que la sécurité à long terme concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental de YENTREVE n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

## **Autres médicaments et YENTREVE**

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 YENTREVE, la duloxétine, est utilisé dans plusieurs médicaments pour différentes indications :

- douleur neuropathique diabétique, dépression, anxiété et incontinence urinaire.

L'utilisation concomitante de plusieurs de ces médicaments chez une même patiente doit être évitée. 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 YENTREVE avec d'autres médicaments. **Ne commencez pas ou n'arrêtez pas de prendre un médicament y compris ceux délivrés sans ordonnance ou les préparations de phytothérapie (à base de plante) 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 YENTREVE si vous prenez ou avez pris récemment dans les 14 derniers jours un médicament antidépresseur appelé inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Pour exemple, le moclobémide (un antidépresseur) et le linézolide (un antibiotique) sont des IMAOs. La prise d'un IMAO avec de nombreux médicaments sur ordonnance, dont YENTREVE, peut provoquer des effets indésirables graves, voire mettre votre vie en jeu. Vous devez attendre au moins 14 jours après avoir cessé de prendre un IMAO avant de prendre YENTREVE. Par ailleurs, vous devez également attendre au moins 5 jours après avoir cessé de prendre YENTREVE avant de 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, le phénobarbital, et les antihistaminiques sédatifs.

***Médicaments qui augmentent le niveau de sérotonine*** : les triptans, le tramadol, le tryptophane, 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 un de ces médicaments en même temps que YENTREVE, 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.

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

YENTREVE peut être pris pendant ou en dehors des repas. Vous devez être très prudentes en cas de prise d'alcool pendant un traitement par YENTREVE.

## **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 YENTREVE. Vous ne devez prendre YENTREVE 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 YENTREVE. 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 YENTREVE 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.
- Si vous prenez YENTREVE en fin de grossesse, il y a un risque accru de saignement vaginal excessif peu après la naissance, en particulier si vous avez un antécédent de troubles hémorragiques. Votre médecin ou votre sage-femme doit être informé(e) que vous prenez de la duloxétine pour qu'il/elle puisse vous conseiller.
- Les données disponibles sur l'utilisation de YENTREVE au cours des trois premiers mois de grossesse n'ont généralement pas mis en évidence d'augmentation du risque global d'anomalies congénitales chez l'enfant. Si YENTREVE est pris au cours de la 2<sup>ème</sup> moitié de la grossesse, il pourrait y avoir une augmentation du risque d'accouchement prématuré (6 nouveau-nés prématurés de plus pour 100 femmes prenant YENTREVE au cours de la 2<sup>ème</sup> moitié de la grossesse), dont la plupart entre la 35<sup>ème</sup> et la 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse.
- Dites à votre médecin si vous allaitez. L'utilisation de YENTREVE 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 YENTREVE. Il est déconseillé de conduire des véhicules ou d'utiliser certains outils ou machines avant de savoir quel est l'effet exact de YENTREVE sur vous.

### **YENTREVE contient du saccharose**

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

### **YENTREVE contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre YENTREVE**

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.

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

La posologie recommandée de YENTREVE est de 40 mg deux fois par jour (le matin et en fin d'après-midi ou le soir). Votre médecin peut décider de débiter votre traitement avec 20 mg deux fois par jour pendant deux semaines avant d'augmenter la posologie à 40 mg deux fois par jour.

Pour ne pas oublier de prendre YENTREVE, il est plus facile de prendre votre traitement aux mêmes heures tous les jours.

Vous ne devez pas arrêter de prendre YENTREVE 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 YENTREVE que vous n'auriez dû**

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

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est l'heure de la dose suivante, sautez la dose omise et prenez uniquement la dose normale, comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne dépassez pas la dose quotidienne totale de YENTREVE qui vous a été prescrite.

#### **Si vous arrêtez de prendre YENTREVE**

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

Certaines patientes, après avoir subitement cessé de prendre YENTREVE après plus d'une semaine de traitement, 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, vous devez consulter 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 légers à modérés et disparaissent souvent en peu de temps.

##### **Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)**

- envie de vomir (nausées), sécheresse de la bouche, constipation
- fatigue

##### **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 à dormir
- maux de tête, sensation vertigineuse, sensation de léthargie, somnolence, tremblements, engourdissements, comprenant engourdissements, piqûres ou picotements sur la peau
- vision trouble
- sensations de vertige ou « avoir la tête qui tourne » (vertiges)
- augmentation de la tension artérielle, bouffées de chaleur
- diarrhée, douleurs à l'estomac, vomissements, brûlures d'estomac ou indigestion
- transpiration excessive
- asthénie, frissons

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

- inflammation de la gorge entraînant une voix rauque
- réactions allergiques
- diminution de l'activité de la glande thyroïde pouvant causer une fatigue ou une prise de poids
- déshydratation
- grincement ou serrement des dents, sensation de désorientation, manque de motivation, difficulté ou incapacité à avoir un orgasme, rêves inhabituels
- sensation de nervosité, difficultés de concentration, modification du goût, mauvaise qualité du sommeil
- dilatation des pupilles (partie centrale noire de l'œil), troubles de la vision, sensation de sécheresse oculaire
- bourdonnements d'oreille (entendre des sons dans l'oreille alors qu'il n'y a aucun son extérieur), mal d'oreille
- perception des battements du cœur dans la poitrine (palpitations), accélération ou irrégularité des battements du cœur
- évanouissements
- tendance au bâillement
- vomissement de sang, ou selles noirâtres (fèces), gastro-entérite, inflammation de la bouche, éructation (rots), difficulté à avaler, flatulence, mauvaise haleine
- inflammation du foie pouvant causer des douleurs abdominales et une coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil
- éruptions cutanées (avec démangeaison), sueurs nocturnes, urticaire, sueurs froides, augmentation de la tendance aux ecchymoses (bleus)
- douleurs musculaires, contractions musculaires, spasmes musculaires, contractions des muscles de la mâchoire
- difficultés à commencer à uriner, douleurs au moment d'uriner, besoin d'uriner la nuit, envie fréquente d'uriner, odeur anormale de l'urine
- saignements vaginaux anormaux, symptômes de la ménopause
- douleur dans la poitrine, sensation de froid, soif, sensation de chaud
- perte de poids, prise de poids
- YENTREVE 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
- 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, idées 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, contractions ou mouvements brusques involontaires des muscles, sensation d'agitation ou incapacité à rester assis ou debout tranquillement, difficultés à contrôler les mouvements, par exemple manque de coordination ou mouvements involontaires des muscles, syndrome des jambes sans repos
- augmentation de la pression dans l'oeil (glaucome)
- 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

- toux, respiration sifflante et essoufflement qui peut s'accompagner d'une température élevée
- filets de sang rouge dans les selles, 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), sensibilité accrue de votre peau à l'exposition solaire
- contractures musculaires
- difficultés voire incapacité à uriner, besoin d'uriner plus que d'habitude, diminution de la force du jet d'urine
- règles anormales, incluant des règles abondantes, douloureuses, irrégulières ou prolongées, règles inhabituellement peu abondantes ou absence de règles, écoulement anormal de lait
- saignement vaginal excessif peu après la naissance (hémorragie du post-partum)
- chutes (principalement chez les personnes âgées), troubles de la marche

#### **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 YENTREVE**

### **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.

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 YENTREVE**

La substance **active** est la duloxétine.

Chaque gélule contient 20 mg ou 40 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 rouge et oxyde de fer jaune (E172), encre noire comestible.

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



## **Comment se présente YENTREVE et contenu de l'emballage extérieur**

YENTREVE est une gélule gastro-résistante. Chaque gélule contient des granules de principe actif avec un enrobage pour les protéger de l'acidité gastrique.

YENTREVE est disponible en deux dosages : 20 mg et 40 mg.

Les gélules 40 mg sont orange et bleues portant imprimées « 40 mg » et le code « 9545 ».

Les gélules 20 mg sont bleues portant imprimées « 20 mg » et le code « 9544 ».

YENTREVE 40 mg est disponible en boîtes de 28, 56, 98, 140 et 196 (2x98) gélules.

YENTREVE 20 mg est disponible en boîtes de 28, 56 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

### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600

### **България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

### **Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

### **Česká republika**

Eli Lilly ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

### **Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

### **Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

### **Norge**

Eli Lilly Norge A.S

Tlf: +47 22 88 18 00

### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

### **Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

### **España**

Spaly Bioquímica, S.A.

Tel: + 34-91 623 17 32

### **Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

### **France**

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

### **Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21-4126600

**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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: + 371 67364000

**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

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0)8 7378800

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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>.