

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, gélule gastro-résistante.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients : saccharose 8,6 mg.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Corps blanc opaque imprimé '30 mg' et coiffe bleu opaque imprimée '9543'.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

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

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

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

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie, uniquement en fonction de l'âge, n'est nécessaire chez le patient âgé. Cependant, la prudence s'impose chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Enfants et adolescents

Il n'y a pas de données disponibles chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min ; voir rubrique 4.3).

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Association aux Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase non sélectifs, irréversibles (IMAO) (voir rubrique 4.5).

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

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

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

L'instauration du traitement par DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Episodes maniaques et convulsions

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

Mydriase

Des cas de mydriase ayant été rapportés avec la duloxétine, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une pression intra-oculaire élevée ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

Pression artérielle et fréquence cardiaque

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

devra être envisagé (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant une hypertension non équilibrée, la duloxétine ne devra pas être prescrite (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de duloxétine augmentent chez les patients dialysés pour insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère, voir la rubrique 4.3. Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, voir la rubrique 4.2.

Utilisation en association avec d'autres antidépresseurs

La prudence s'impose en cas d'utilisation de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM en association avec d'autres antidépresseurs. En particulier, l'association avec les IMAO sélectifs réversibles est déconseillée.

Millepertuis

Lors de la prise concomitante de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 patients devront être surveillés étroitement jusqu'à 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 débuter le traitement présentent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires, et doivent faire l'objet d'un suivi étroit pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques 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 section 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, 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 débuter un traitement par antidépresseur est prise, l'arrêt progressif de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est recommandé (voir rubrique 4.2).

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

Aucune étude clinique n'a été réalisée en pédiatrie avec la duloxétine. L'utilisation de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 que 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).

La prudence est de mise chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour modifier la fonction plaquettaire, ainsi que chez les patients prédisposés aux saignements.

Hyponatrémie

De rares cas d'hyponatrémie ont été rapportés, surtout chez le sujet âgé, lors de l'administration de DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM. La prudence est de mise chez les patients ayant un risque augmenté d'hyponatrémie ; comme les patients âgés, cirrhotiques, déshydratés ou traités par diurétiques. L'hyponatrémie peut être due à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).

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 DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 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, épisodes dépressifs majeurs ainsi qu'incontinence urinaire d'effort). L'association de ces médicaments chez un même patient doit être évitée.

Hépatite/augmentation des enzymes hépatiques

Des cas d'atteinte hépatique, incluant des augmentations sévères des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale), des hépatites et des ictères, ont été rapportés avec la duloxétine (voir rubrique 4.8). La plupart d'entre eux sont survenus au cours des premiers mois de traitement.

L'atteinte hépatique était principalement de type cytolytique. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par d'autres médicaments associés à des atteintes hépatiques.

Saccharose

DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 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

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 ci-dessous. En conséquence, la prudence s'impose en cas d'association de DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 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).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : en raison du risque de syndrome sérotoninergique, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ne doit pas être associé avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs irréversibles, ni prescrit 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM avant d'initier un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

Le risque de syndrome sérotoninergique est plus faible avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs réversibles, comme la moclobémide. Cependant, l'association de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM avec les IMAO sélectifs réversibles n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Syndrome sérotoninergique : de rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez des patients traités par des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine - ISRS (par exemple : paroxétine, fluoxétine) en association avec des médicaments sérotoninergiques. La prudence s'impose si DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est administré en même temps que des antidépresseurs sérotoninergiques comme les ISRS, les antidépresseurs tricycliques tels que la clomipramine ou l'amitriptyline, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la venlafaxine ou les triptans, le tramadol, la péthidine et le tryptophane.

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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-H2 : la co-administration de la duloxétine avec des anti-acides à base de sels d'aluminium et de magnésium, ou avec la famotidine, n'a pas eu d'effet significatif sur le taux ou le délai d'absorption de la duloxétine après administration orale d'une dose de 40 mg.

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_{0-t}). En conséquence, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ne doit pas être administré en association avec les inhibiteurs puissants du CYP1A2 comme la fluvoxamine (voir rubrique 4.3).

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 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la duloxétine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des taux 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 est inconnu. 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. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. 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

Le tableau 1 présente les événements indésirables observés à partir des notifications spontanées et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 6 828 patients, 4 199 sous duloxétine et 2 629 sous placebo).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pour douleurs neuropathiques diabétiques ont été : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses.

Tableau 1 : Evénements 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Investigations					
	Perte de poids	Prise de poids Augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK)	Hypercholestérolémie		
Affections cardiaques					
	Palpitations	Tachycardie Arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire			
Affections du système nerveux					
Céphalées (14,3 %) Somnolence (10,7 %) Sensations vertigineuses (10,2 %)	Tremblements Paresthésies	Myoclonie Nervosité Trouble de l'attention Léthargie Dysgueusie Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos Mauvaise qualité du sommeil			Syndrome sérotoninergique Symptômes extrapyramidaux Akathisie Agitation psychomotrice
Affections oculaires					
	Vision floue	Mydriase Troubles visuels	Glaucome		
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
	Acouphènes ¹	Vertiges Otalgies			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
	Bâillements	Gêne pharyngée Epistaxis			
Affections gastro-intestinales					
Nausées (24,3 %) Sécheresse de la bouche (12,8 %)	Constipation Diarrhée Vomissements Dyspepsie Flatulence	Gastro-entérite Eructation Gastrite	Stomatite Halitose Emission de sang dans les selles		Hémorragie gastro-intestinale
Affections du rein et des voies urinaires					
		Rétention urinaire Dysurie Retard mictionnel Nocturie Polyurie Baisse du débit urinaire	Odeur anormale de l'urine		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
	Hypersudation Rash	Sueurs nocturnes Urticaire Dermatite de contact Sueurs froides Réactions de photosensibilité Augmentation de la tendance aux ecchymoses			Cedème de Quincke Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
	Spasmes musculaires Douleurs musculo-squelettiques Tension musculaire	Contractions musculaires	Trismus		
Affections endocriniennes					
			Hypothyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
	Baisse de l'appétit	Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques)	Déshydratation Hyponatrémie		SIADH
Infections et infestations					
		Laryngite			
Affections vasculaires					
	Bouffées de chaleur	Augmentation de la pression artérielle Froidur des extrémités Hypotension orthostatique ² Syncope ²			Hypertension Crise hypertensive
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
	Fatigue Douleur abdominale	Sensations anormales Sensation de froid Soif Frissons Malaise Sensation de chaud Troubles de la marche			Douleur thoracique
Affections du système immunitaire					
			Manifestations d'hypersensibilité Réaction anaphylactique		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hépato-biliaires					
		Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) Hépatite ³ Atteinte hépatique aiguë			Ictère Insuffisance hépatique
Affections des organes de reproduction et du sein					
	Dysfonction érectile	Trouble de l'éjaculation Ejaculation retardée Dysfonctionnement sexuel Hémorragie gynécologique	Symptômes ménopausiques		
Affections psychiatriques					
	Insomnie Agitation Baisse de la libido Anxiété Orgasmes anormaux Rêves anormaux	Troubles du sommeil Bruxisme Désorientation Apathie	Manie Hallucinations Agressivité et colère ⁴		Idées suicidaires ⁵ Comportements suicidaires ⁵

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

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

³ Voir rubrique 4.4.

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

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

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), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, irritabilité, diarrhée, hyperhydrose 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.

Des électrocardiogrammes ont été effectués chez 528 patients sous duloxétine et 205 sous placebo lors des études cliniques durant jusqu'à 13 semaines dans les douleurs neuropathiques diabétiques.

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.

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 lors de surdosages avec la duloxétine seule à une dose d'environ 1 000 mg. Les signes et symptômes d'un surdosage (duloxétine seule ou en association avec d'autres médicaments) incluaient somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, convulsions, vomissements et tachycardie.

On ne connaît pas d'antidote spécifique à la duloxétine, mais en cas d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, un traitement spécifique peut être envisagé (comme la cyproheptadine et/ou le contrôle de la température). La liberté des voies aériennes supérieures devra être assurée. Une surveillance cardiovasculaire et des constantes vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique approprié. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu de temps après l'ingestion, ou chez les patients symptomatiques. Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption. La duloxétine ayant un grand volume de distribution, il est peu probable que la diurèse forcée, l'hémodialyse et l'exsanguino-transfusion puissent être bénéfiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs. Code ATC : N06AX21.

La duloxétine est un inhibiteur à la fois de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA). Elle inhibe faiblement la recapture de la dopamine et n'a pas d'affinité significative pour les récepteurs histaminiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques. La duloxétine augmente de façon dose-dépendante les taux extra-cellulaires de sérotonine et de noradrénaline dans différentes zones du cerveau chez l'animal.

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.

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 d'épisode dépressif majeur ont été exclus de ces essais. Le critère d'évaluation principal était la moyenne hebdomadaire des scores moyens de douleur sur 24 heures. La douleur était recueillie quotidiennement par les patients dans des carnets sur une échelle de Likert à 11 points.

Dans les deux études, la duloxétine à 60 mg une fois par jour et 60 mg deux fois par jour a significativement réduit la douleur par rapport au placebo. L'effet était perceptible chez certains

patients dès la 1^{ère} semaine de traitement. Il n'y a pas eu de différence significative d'amélioration moyenne entre les deux bras de traitement actif. Une réduction de la douleur d'au moins 30 % a été notée chez environ 65 % des patients traités par la duloxétine contre 40 % des patients sous placebo. Une diminution de la douleur d'au moins 50 % a été retrouvée chez 50 % des patients traités par la duloxétine et 26 % des patients sous placebo. Les taux de réponse clinique (50 % ou plus d'amélioration de la douleur) ont été analysés en fonction de l'apparition ou non d'un état de somnolence pendant le traitement. Chez les patients non somnolents, la réponse clinique a été observée chez 47 % des patients recevant de la duloxétine et chez 27 % des patients sous placebo. Les taux de réponse clinique chez les patients présentant un état de somnolence ont été de 60 % dans le bras duloxétine et 30 % dans le bras placebo. Les patients chez lesquels la douleur n'a pas diminué de 30 % au cours des 60 premiers jours de traitement ont été considérés comme ne pouvant pas atteindre ce niveau d'amélioration en poursuivant le traitement.

Dans une étude en ouvert à long terme non contrôlée, chez les patients répondeurs à un traitement de 8 semaines avec DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

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.

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. La duloxétine est liée à 96 % environ aux protéines plasmatiques humaines. La duloxétine se lie à la fois à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

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.

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

Populations particulières :

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

Age : des différences pharmacocinétiques ont été observées entre les femmes jeunes et âgées (≥ 65 ans) (chez les sujets âgés, l'aire sous la courbe augmente d'environ 25 % et la demi-vie est allongée d'environ 25 %), sans que ces différences ne soient suffisantes pour nécessiter des adaptations de la

posologie. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement chez le sujet âgé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique de la duloxétine est modifiée en cas d'atteinte hépatique modérée (Classe B de Child Pugh). Par rapport aux sujets sains, la clairance plasmatique apparente de la duloxétine était inférieure de 79 %, la demi-vie terminale apparente était 2,3 fois plus longue et l'aire sous la courbe était 3,7 fois plus importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique de la duloxétine et de ses métabolites n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou sévère.

Femmes 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 polynuclées au niveau du foie, en l'absence de toute autre anomalie histopathologique. Le mécanisme sous-jacent et la pertinence clinique sont inconnus. Des souris femelles recevant de la duloxétine pendant 2 ans ont montré, à forte dose uniquement (144 mg/kg/jour), une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocytaires; mais cet effet a été considéré comme secondaire à l'induction des enzymes microsomales hépatiques. On ignore si ces données chez la souris sont extrapolables à l'Homme. Chez des rates recevant la duloxétine (45 mg/kg/jour), avant et pendant l'accouplement et en début de gestation, une diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel, une perturbation du cycle œstral, une baisse du taux de naissances vivantes et de survie de la progéniture, et un retard de croissance chez les jeunes rats à des taux d'exposition systémique (Aire Sous la Courbe – ASC) correspondant, 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.

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 :

30 mg :

Gélatine

Laurylsulfate de sodium

Dioxyde de titane (E171)

Indigotine (E132)

Encre verte comestible

Encre verte comestible :

Oxyde de fer noir synthétique (E 172)

Oxyde de fer jaune 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.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg est disponible en boîtes de 7, 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

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

EU/1/08/471/003-005

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

8 octobre 2008

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, gélule gastro-résistante.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients : saccharose 17,2 mg.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Corps vert opaque imprimé '60 mg' et coiffe bleu opaque imprimée '9542'.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

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

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

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

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie, uniquement en fonction de l'âge, n'est nécessaire chez le patient âgé. Cependant, la prudence s'impose chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Enfants et adolescents

Il n'y a pas de données disponibles chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.4)

Insuffisance hépatique

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min ; voir rubrique 4.3).

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Association aux Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase non sélectifs, irréversibles (IMAO) (voir rubrique 4.5).

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

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

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

L'instauration du traitement par DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Episodes maniaques et convulsions

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

Mydriase

Des cas de mydriase ayant été rapportés avec la duloxétine, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une pression intra-oculaire élevée ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

Pression artérielle et fréquence cardiaque

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

devra être envisagé (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant une hypertension non équilibrée, la duloxétine ne devra pas être prescrite (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de duloxétine augmentent chez les patients dialysés pour insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère, voir la rubrique 4.3. Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, voir la rubrique 4.2.

Utilisation en association avec d'autres antidépresseurs

La prudence s'impose en cas d'utilisation de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM en association avec d'autres antidépresseurs. En particulier, l'association avec les IMAO sélectifs réversibles est déconseillée.

Millepertuis

Lors de la prise concomitante de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 patients devront être surveillés étroitement jusqu'à 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 débuter le traitement présentent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires, et doivent faire l'objet d'un suivi étroit pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques 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 section 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, 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 débuter un traitement par antidépresseur est prise, l'arrêt progressif de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est recommandé (voir rubrique 4.2).

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

Aucune étude clinique n'a été réalisée en pédiatrie avec la duloxétine. L'utilisation de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 que 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). La prudence est de mise

chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour modifier la fonction plaquettaire, ainsi que chez les patients prédisposés aux saignements.

Hyponatrémie

De rares cas d'hyponatrémie ont été rapportés, surtout chez le sujet âgé, lors de l'administration de DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM. La prudence est de mise chez les patients ayant un risque augmenté d'hyponatrémie ; comme les patients âgés, cirrhotiques, déshydratés ou traités par diurétiques. L'hyponatrémie peut être due à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).

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 DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 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, épisodes dépressifs majeurs ainsi qu'incontinence urinaire d'effort). L'association de ces médicaments chez un même patient doit être évitée.

Hépatite/augmentation des enzymes hépatiques

Des cas d'atteinte hépatique, incluant des augmentations sévères des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale), des hépatites et des ictères, ont été rapportés avec la duloxétine (voir rubrique 4.8). La plupart d'entre eux sont survenus au cours des premiers mois de traitement.

L'atteinte hépatique était principalement de type cytolytique. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par d'autres médicaments associés à des atteintes hépatiques.

Saccharose

DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 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

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 ci-dessous. En conséquence, la prudence s'impose en cas d'association de DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 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).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : en raison du risque de syndrome sérotoninergique, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ne doit pas être associé avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs irréversibles, ni prescrit 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM avant d'initier un traitement par IMAO (voir rubrique 4.3).

Le risque de syndrome sérotoninergique est plus faible avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs réversibles, comme la moclobémide. Cependant, l'association de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM avec les IMAO sélectifs réversibles n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Syndrome sérotoninergique : de rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez des patients traités par des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine - ISRS (par exemple : paroxétine, fluoxétine) en association avec des médicaments sérotoninergiques. La prudence s'impose si DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est administré en même temps que des antidépresseurs sérotoninergiques comme les ISRS, les antidépresseurs tricycliques tels que la clomipramine ou l'amitriptyline, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la venlafaxine ou les triptans, le tramadol, la péthidine et le tryptophane.

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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-H2 : la co-administration de la duloxétine avec des anti-acides à base de sels d'aluminium et de magnésium, ou avec la famotidine, n'a pas eu d'effet significatif sur le taux ou le délai d'absorption de la duloxétine après administration orale d'une dose de 40 mg.

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_{0-t}). En conséquence, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ne doit pas être administré en association avec les inhibiteurs puissants du CYP1A2 comme la fluvoxamine (voir rubrique 4.3).

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 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la duloxétine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction pour des taux d'exposition systémiques (Aires Sous la Courbe) de duloxétine inférieurs à l'exposition maximale en clinique (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. 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. DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. 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

Le tableau 1 présente les événements indésirables observés à partir des notifications spontanées et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 6 828 patients, 4 199 sous duloxétine et 2 629 sous placebo).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pour douleurs neuropathiques diabétiques ont été : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses.

Tableau 1 : Evénements 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Investigations</i>					
	Perte de poids	Prise de poids Augmentation de la créatinine phosphokinase (CPK)	Hypercholestérolémie		
<i>Affections cardiaques</i>					
	Palpitations	Tachycardie Arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire			
<i>Affections du système nerveux</i>					
Céphalées (14,3 %) Somnolence (10,7 %) Sensations vertigineuses (10,2 %)	Tremblements Paresthésies	Myoclonie Nervosité Trouble de l'attention Léthargie Dysgueusie Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos Mauvaise qualité du sommeil	Convulsions ¹		Syndrome sérotoninergique Symptômes extrapyramidaux Akathisie Agitation psychomotrice
<i>Affections oculaires</i>					
	Vision floue	Mydriase Troubles visuels	Glaucome		
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>					
	Acouphènes ¹	Vertiges Otalgies			
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>					
	Bâillements	Gêne pharyngée Epistaxis			
<i>Affections gastro-intestinales</i>					
Nausées (24,3 %) Sécheresse de la bouche (12,8 %)	Constipation Diarrhée Vomissements Dyspepsie Flatulence	Gastro-entérite Eructation Gastrite	Stomatite Halitose Emission de sang dans les selles		Hémorragie gastro-intestinale
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>					
		Rétention urinaire Dysurie Retard mictionnel Nocturie Polyurie Baisse du débit urinaire	Odeur anormale de l'urine		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					
	Hypersudation Rash	Sueurs nocturnes Urticaire Dermatite de contact Sueurs froides Réactions de photosensibilité Augmentation de la tendance aux ecchymoses			Cedème de Quincke Syndrome de Stevens-Johnson
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>					
	Spasmes musculaires Douleurs musculo-squelettiques Tension musculaire	Contractions musculaires	Trismus		
<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
<i>Infections et infestations</i>					
		Laryngite			
<i>Affections vasculaires</i>					
	Bouffées de chaleur	Augmentation de la pression artérielle Froidur des extrémités Hypotension orthostatique ² Syncope ²			Hypertension Crise hypertensive
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>					
	Fatigue Douleur abdominale	Sensations anormales Sensation de froid Soif Frissons Malaise Sensation de chaud Trouble de la marche			Douleur thoracique
<i>Affections du système immunitaire</i>					
			Manifestations d'hypersensibilité Réaction anaphylactique		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hépato-biliaires</i>					
		Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) Hépatite ³ Atteinte hépatique aiguë			Ictère Insuffisance hépatique
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>					
	Dysfonction érectile	Trouble de l'éjaculation Ejaculation retardée Dysfonctionnement sexuel Hémorragie gynécologique	Symptômes ménopausiques		
<i>Affections psychiatriques</i>					
	Insomnie Agitation Baisse de la libido Anxiété Orgasmes anormaux Rêves anormaux	Troubles du sommeil Bruxisme Désorientation Apathie	Manie Hallucinations Agressivité et colère ⁴		Idées suicidaires ⁵ Comportements suicidaires ⁵

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

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

³Voir rubrique 4.4.

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

⁵Des 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).

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), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, irritabilité, diarrhée, hyperhydrose 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.

Des électrocardiogrammes ont été effectués chez 528 patients sous duloxétine et 205 sous placebo lors des études cliniques durant jusqu'à 13 semaines dans les douleurs neuropathiques diabétiques.

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.

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 lors de surdosages avec la duloxétine seule à une dose d'environ 1 000 mg. Les signes et symptômes d'un surdosage (duloxétine seule ou en association avec d'autres médicaments) incluaient somnolence, coma, syndrome sérotoninergique, convulsions, vomissements et tachycardie.

On ne connaît pas d'antidote spécifique à la duloxétine, mais en cas d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, un traitement spécifique peut être envisagé (comme la cyproheptadine et/ou le contrôle de la température). La liberté des voies aériennes supérieures devra être assurée. Une surveillance cardiovasculaire et des constantes vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique approprié. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu de temps après l'ingestion, ou chez les patients symptomatiques. Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption. La duloxétine ayant un grand volume de distribution, il est peu probable que la diurèse forcée, l'hémodialyse et l'exsanguino-transfusion puissent être bénéfiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs. Code ATC : N06AX21.

La duloxétine est un inhibiteur à la fois de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA). Elle inhibe faiblement la recapture de la dopamine et n'a pas d'affinité significative pour les récepteurs histaminiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques. La duloxétine augmente de façon dose-dépendante les taux extra-cellulaires de sérotonine et de noradrénaline dans différentes zones du cerveau chez l'animal.

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.

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 d'épisode dépressif majeur ont été exclus de ces essais. Le critère d'évaluation principal était la moyenne hebdomadaire des scores moyens de douleur sur 24 heures. La douleur était recueillie quotidiennement par les patients dans des carnets sur une échelle de Likert à 11 points.

Dans les deux études, la duloxétine à 60 mg une fois par jour et 60 mg deux fois par jour a significativement réduit la douleur par rapport au placebo. L'effet était perceptible chez certains

patients dès la 1^{ère} semaine de traitement. Il n'y a pas eu de différence significative d'amélioration moyenne entre les deux bras de traitement actif. Une réduction de la douleur d'au moins 30 % a été notée chez environ 65 % des patients traités par la duloxétine contre 40 % des patients sous placebo. Une diminution de la douleur d'au moins 50 % a été retrouvée chez 50 % des patients traités par la duloxétine et 26 % des patients sous placebo. Les taux de réponse clinique (50 % ou plus d'amélioration de la douleur) ont été analysés en fonction de l'apparition ou non d'un état de somnolence pendant le traitement. Chez les patients non somnolents, la réponse clinique a été observée chez 47 % des patients recevant de la duloxétine et chez 27 % des patients sous placebo. Les taux de réponse clinique chez les patients présentant un état de somnolence ont été de 60 % dans le bras duloxétine et 30 % dans le bras placebo. Les patients chez lesquels la douleur n'a pas diminué de 30 % au cours des 60 premiers jours de traitement ont été considérés comme ne pouvant pas atteindre ce niveau d'amélioration en poursuivant le traitement.

Dans une étude en ouvert à long terme non contrôlée, chez les patients répondeurs à un traitement de 8 semaines avec DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

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.

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. La duloxétine est liée à 96 % environ aux protéines plasmatiques humaines. La duloxétine se lie à la fois à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

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.

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

Populations particulières :

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

Age : des différences pharmacocinétiques ont été observées entre les femmes jeunes et âgées (≥ 65 ans) (chez les sujets âgés, l'aire sous la courbe augmente d'environ 25 % et la demi-vie est allongée d'environ 25 %), sans que ces différences ne soient suffisantes pour nécessiter des adaptations de la

posologie. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement chez le sujet âgé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique de la duloxétine est modifiée en cas d'atteinte hépatique modérée (Classe B de Child Pugh). Par rapport aux sujets sains, la clairance plasmatique apparente de la duloxétine était inférieure de 79 %, la demi-vie terminale apparente était 2,3 fois plus longue et l'aire sous la courbe était 3,7 fois plus importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique de la duloxétine et de ses métabolites n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou sévère.

Femmes 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 polynuclées au niveau du foie, en l'absence de toute autre anomalie histopathologique. Le mécanisme sous-jacent et la pertinence clinique sont inconnus. Des souris femelles recevant de la duloxétine pendant 2 ans ont montré, à forte dose uniquement (144 mg/kg/jour), une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocytaires; mais cet effet a été considéré comme secondaire à l'induction des enzymes microsomaux 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) correspondant, 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.

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 (E 172)

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.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

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

EU/1/08/471/011-012

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

8 octobre 2008

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

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

Lilly SA
Avenida de la Industria N° 30,
28108 Alcobendas
Madrid
Espagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, comme décrit dans l'Edition 5.2 datée d'avril 2009, présentée dans le Module 1.8.1. du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, est en place et fonctionnel avant et tant que le produit est sur le marché.

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et autres activités de pharmacovigilance précisées dans le plan de pharmacovigilance, comme prévu dans la révision 0 du 24 Avril 2008 du plan de gestion du risque (PGR) présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les mises à jour successives du PGR approuvées par le CHMP.

Selon les recommandations du CHMP concernant les systèmes de management du risque pour les médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR devra être soumise en même temps que le prochain rapport périodique de sécurité (PSUR).

De plus, une mise à jour du PGR devra être soumise

- lorsque de nouvelles informations, pouvant impacter les spécifications de sécurité actuelles, le plan de pharmacovigilance ou des actions de minimisation des risques, sont rapportées.
- dans les 60 jours suivant l'accès à une étape-clé importante (Pharmacovigilance ou Minimisation des Risques).
- à la demande de l'EMA.

PSURs

Le cycle des PSURs de Duloxetine Boehringer Ingelheim correspondra à celui attribué au produit de référence, Ariclaïm, sauf autres spécifications.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITES DE GELULES GASTRO-RESISTANTES DOSEES A 30 MG****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

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

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

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

DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg.

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

30 mg, gélules gastro-résistantes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, gélule gastro-résistante
Duloxétine

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

Boehringer Ingelheim

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITES DE GELULES GASTRO-RESISTANTES DOSEES A 60 MG****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

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

EU/1/08/471/011
EU/1/08/471/012

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

DULOXÉTINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

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

60 mg, gélules gastro-résistantes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, gélule gastro-résistante
Duloxétine

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

Boehringer Ingelheim

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
3. Comment prendre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM augmente les taux de sérotonine et de noradrénaline dans le système nerveux.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est un médicament destiné au traitement, par voie orale, 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).

L'effet de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM peut être perceptible chez la plupart des patients souffrant de douleur neuropathique diabétique dès la 1^{ère} semaine de traitement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

NE prenez JAMAIS DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM si vous :

- êtes allergique (hypersensible) à la duloxétine ou à l'un des autres composants contenus dans DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
- avez une maladie du foie
- avez une maladie rénale sévère
- prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un autre médicament antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir également ci-dessous la rubrique : « Prise d'autres médicaments »)
- prenez de la fluvoxamine habituellement utilisée pour traiter la dépression, de la ciprofloxacine ou de l'enoxacine utilisée pour traiter certaines infections

Parlez-en à votre médecin si vous présentez une tension artérielle élevée. Votre médecin vous dira si vous devez prendre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Faites attention avec DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM peut ne pas vous convenir, pour l'une des raisons suivantes. Indiquez à votre médecin avant de prendre ce médicament si vous :

- prenez d'autres médicaments pour traiter la dépression (voir « Prise d'autres médicaments »)
- 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 troubles de l'humeur
- 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
- êtes actuellement traités par un autre médicament qui peut endommager le foie.
- prenez d'autres médicaments contenant de la duloxétine.
- êtes intolérants à certains sucres (voir fin de la rubrique 2)
- envisagez d'arrêter DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (voir rubrique 3)

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

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

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

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

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

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

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

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM n'a pas encore été établie dans cette tranche d'âge.

Prise d'autres médicaments

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance. Le principal composant de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 en parler à votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants :

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : vous ne devez pas prendre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM en association avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un IMAO. L'association d'un IMAO avec de nombreux médicaments sur ordonnance, dont DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Par ailleurs, vous devrez attendre au moins 5 jours après l'arrêt de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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, 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 antidépresseurs tricycliques (comme la clomipramine et l'amitriptyline), la péthidine, le millepertuis et la venlafaxine. 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, vous devez consulter votre médecin.

Anticoagulants oraux : médicaments qui fluidifient le sang. Ces médicaments pourraient augmenter le risque de saignements.

Aliments et boissons

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

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Parlez-en à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou souhaitez l'être pendant la prise de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Vous ne devez pas prendre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM qu'après avoir discuté avec votre médecin des bénéfices possibles et de tout risque potentiel pour votre bébé à venir.
- allaitez. L'utilisation de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Il est déconseillé de conduire des véhicules ou d'utiliser certains outils ou machines avant de savoir comment vous supportez DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Informations importantes concernant certains composants de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

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

3. COMMENT PRENDRE DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est d'une gélule (60 mg), une fois par jour, mais votre médecin vous prescrira la dose qui vous est la plus adaptée.

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

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

Parlez avec votre médecin de la durée de votre traitement par DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Vous ne devez pas arrêter de prendre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM sans en parler au préalable avec votre médecin.

Si vous avez pris plus de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM que vous n'auriez dû
Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris une dose de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM supérieure à la dose prescrite.

Si vous oubliez de prendre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

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 simple que vous avez oublié de prendre. Ne dépassez jamais la dose journalière totale de DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM qui vous a été prescrite.

Si vous arrêtez de prendre DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, il vous demandera de l'arrêter en réduisant progressivement la dose sur une période de 2 semaines. Certains patients, après avoir arrêté brutalement DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, ont ressenti des signes tels que :

- étourdissements, picotements, fourmillements, troubles du sommeil (rêves agités, cauchemars, insomnie), agitation, anxiété, envie de vomir (nausées) ou vomissements, tremblements, maux de tête, 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, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Ces effets sont normalement d'intensité légère à modérée et disparaissent souvent après quelques semaines.

Effets indésirables les plus fréquents (observés chez plus de 1 patient traité sur 10) :

- envie de vomir (nausées), somnolence, maux de tête, sensations vertigineuses et sécheresse de la bouche

Effets indésirables fréquents (observés chez 1 à 10 patients traités sur 100) :

- fatigue, trouble du sommeil, anxiété, sensation d'agitation ou rêves anormaux
- tremblements ou engourdissements, comprenant des engourdissements ou des picotements sur la peau
- diarrhée, constipation, vomissements, brûlures d'estomac, flatulence, douleurs à l'estomac
- bourdonnements d'oreille (perception de sons dans l'oreille lorsqu'il n'y a aucun son extérieur)
- vision trouble
- perception des battements du cœur dans la poitrine (palpitation), bouffées de chaleur, transpiration excessive, sueurs nocturnes
- problèmes d'érection, baisse du désir sexuel
- éruptions cutanées (avec démangeaisons)
- douleurs musculaires, contractions musculaires ou spasmes musculaires
- tendance au bâillement
- manque d'appétit, perte de poids

Effets indésirables peu fréquents (observés chez 1 à 10 patients traités sur 1 000) :

- inflammation de la gorge
- sensation de désorientation, somnolence, manque de motivation
- modification du goût des aliments, troubles de l'attention, courbatures, spasmes musculaires et mouvements involontaires des muscles, contractures musculaires, troubles de la marche
- mauvaise qualité du sommeil
- syndrome des jambes sans repos
- éructation (rots), indigestion, gastro-entérite
- vertiges, mal d'oreille
- inflammation du foie pouvant causer des douleurs abdominales
- dilatation des pupilles (partie centrale noire de l'œil), troubles de la vision
- accélération ou irrégularité des battements du cœur
- problèmes sexuels, incluant des modifications de l'éjaculation et des orgasmes anormaux
- règles anormales, incluant des règles abondantes ou prolongées
- réactions allergiques, augmentation de la tendance aux ecchymoses (bleus), cloques ou sensibilité accrue de votre peau à l'exposition solaire
- augmentation de la pression artérielle, sensation de froid au niveau des doigts et/ou des orteils, sensation de vertige (en particulier lors du passage trop rapide à la position debout), sueurs froides ou évanouissements
- une augmentation de la concentration de sucre dans le sang
- besoin d'uriner plus que d'habitude, besoin d'uriner la nuit, difficultés voire incapacité à uriner ou diminution de la force du jet d'urine
- grincement de dents, sensation de chaud/froid, soif, sensation de gorge serrée ou saignements de nez
- prise de poids

Effets indésirables rares (observés chez 1 à 10 patients traités sur 10 000) :

- diminution de l'activité de la glande thyroïde
- déshydratation
- épisode maniaque (hyperactivité, accélération des pensées et diminution du besoin de dormir)

- mauvaise haleine
- augmentation de la pression dans l'œil (glaucome)
- symptômes de la ménopause
- contractions des muscles de la mâchoire
- augmentation des concentrations de cholestérol dans le sang, diminution du sodium dans le sang (les symptômes sont une sensation de malaises et des nausées avec une faiblesse musculaire ou une confusion)
- réaction allergique grave entraînant une difficulté à respirer ou des sensations vertigineuses ou de l'urticaire
- crises convulsives

Autres effets indésirables possibles :

- hallucinations, idées suicidaires, comportements suicidaires
- sensation d'agitation ou incapacité à rester assis ou debout tranquillement, « Syndrome sérotoninergique » (réaction rare qui peut se traduire par des sentiments euphoriques, une somnolence ou une maladresse, une agitation, une sensation d'ébriété, une fièvre, des sueurs ou des contractures musculaires), crises convulsives
- filets de sang rouge dans les selles, vomissement de sang ou selles noirâtres (fèces)
- odeur anormale de l'urine
- syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
- douleur dans la poitrine
- coloration jaune de la peau (jaunisse), insuffisance hépatique, syndrome de Stevens-Johnson, brusque gonflement de la peau ou des muqueuses (œdème de Quincke)

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si un des effets mentionnés s'aggrave, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

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

Ne pas utiliser DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

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

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

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 (E 172) (60 mg seulement) et encre verte comestible (30 mg) ou encre blanche comestible (60 mg).

Encre verte comestible : oxyde de fer noir synthétique (E 172), oxyde de fer jaune synthétique (E 172), propylène glycol, shellac.

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

A quoi ressemble DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM et contenu de l'emballage extérieur

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

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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'.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg est disponible en boîtes de 7, 28 et 98 gélules.
DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne.

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

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel. + 48 22 4403300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

România

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland
Ky Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

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