Table of Contents

Pristine PM - French 1
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5
Partie 2 : Renseignements scientifiques 61
Renseignements destinés aux patient·e·s 85

Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]Auro-Duloxetine

Capsules de duloxétine à libération retardée

Capsule (à libération retardée)

Pour utilisation Voie orale

30 mg et 60 mg de Duloxétine (sous forme de chlorhydrate de duloxétine)

Analgésique/antidépresseur/anxiolytique

Auro Pharma Inc.
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada

Date d'approbation :
20 juillet 2026

Numéro de contrôle : 304230

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	2026-07
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Fonction sexuelle	2026-07

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie 6

1.2 Gériatrie 6

2 Contre-indications 6

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 7

4 Posologie et administration 7

4.1 Considérations posologiques 7

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 8

4.2.1 Arrêt du traitement 11

4.4 Administration 11

4.5 Dose oubliée 11

5 Surdose 11

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 12

7 Mises en garde et précautions 13

Généralités 13

Cancérogenèse et génotoxicité 14

Appareil cardiovasculaire 14

Conduite et utilisation de machines 16

Système endocrinien et métabolisme 16

Système sanguin et lymphatique 16
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 17
Appareil musculosquelettique 19
Système nerveux 19
Fonction visuelle 20
Fonction psychiatrique 20
Fonction rénale 22
Santé reproductive 23
Appareil cutané 23
7.1 Populations particulières 23
7.1.1 Grossesse 23
7.1.2 Allaitement 25
7.1.3 Enfants et adolescents 25
7.1.4 Personnes âgées 25
8 Effets indésirables 25
8.1 Aperçu des effets indésirables 25
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 28
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 45
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 47
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 47
9 Interactions médicamenteuses 51
9.1 Interactions médicamenteuses graves 51
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 51
9.3 Interactions médicament-comportement 52
9.4 Interactions médicament-médicament 52
9.5 Interactions médicament-aliment 56
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 56
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 56
10 Pharmacologie clinique 56
10.1 Mode d'action 56
10.2 Pharmacodynamie 56

10.3 Pharmacocinétique 57
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 60
Partie 2 : Renseignements scientifiques 61
13. Renseignements pharmaceutiques 61
14. Études cliniques 62
14.1 Études cliniques par indication 62
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 80
15. Microbiologie 81
16. Toxicologie non clinique 81
17. Monographies de référence 83
Renseignements destinés aux patient·e·s 85

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Auro-Duloxetine (capsules de duloxétine à libération retardée) est indiqué chez les adultes pour :

- Le trouble dépressif majeur

Auro-Duloxetine est indiqué pour le soulagement des symptômes du trouble dépressif majeur (TDM). L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans le maintien jusqu'à 12 mois d'une réponse antidépressive a été démontrée lors de deux essais contrôlés par placebo menés chez des patients qui avaient initialement répondu à un traitement de courte durée par de capsules de duloxétine à libération retardée au cours d'une phase ouverte allant jusqu'à 34 semaines.

L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée chez les patients hospitalisés pour TDM n'a pas été étudiée.

- Le trouble d'anxiété généralisée

Auro-Duloxetine est indiqué pour le soulagement des symptômes de l'anxiété qui causent une détresse cliniquement significative chez les patients souffrant de trouble d'anxiété généralisée (TAG).

L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans le maintien jusqu'à 6 mois d'une réponse anxiolytique chez des patients souffrant de TAG a été démontrée lors d'un essai à long terme contrôlé par placebo mené auprès de patients qui avaient initialement répondu à capsules de duloxétine à libération retardée au cours d'une phase ouverte de 6 mois.

- La douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

Auro-Duloxetine est indiqué pour la prise en charge des douleurs neuropathiques associées à une neuropathie diabétique périphérique (NDP).

- La fibromyalgie

Auro-Duloxetine est indiqué pour la prise en charge de la douleur associée à la fibromyalgie.

- La lombalgie chronique

Auro-Duloxetine est indiqué pour la prise en charge des lombalgies chroniques.

- L'arthrose du genou

Auro-Duloxetine est indiqué pour la prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou.

Utilisation prolongée d'Auro-Duloxetine

L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans le traitement à long terme du TDM a

été démontrée jusqu'à 12 mois dans des essais cliniques contrôlés. Les professionnels de la santé doivent réévaluer périodiquement l'utilité à long terme d'Auro-Duloxetine chez leurs patients.

L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée a été démontrée dans des essais cliniques contrôlés jusqu'à 12 semaines pour la NDP et la fibromyalgie et jusqu'à 13 semaines chez les patients souffrant de lombalgie chronique et d'arthrose du genou. Les professionnels de la santé qui décide d'administrer Auro-Duloxetine pour un traitement prolongé de la NDP, de la fibromyalgie, de la lombalgie chronique ou de l'arthrose du genou doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes et 7 Mises en garde et précautions : Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les résultats pharmacocinétiques permettent de penser qu'il n'y a pas de différence globale entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Les autres rapports d'expérience clinique n'ont pas fait état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas cependant être exclue. (voir 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique : Populations et états pathologiques particuliers).

2 Contre-indications

- Hypersensibilité – Auro-Duloxetine est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. (Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement).
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) – Auro-Duloxetine ne doit pas être administré en même temps qu'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le linézolide (antibiotique) et le colorant thiazinique chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène) qui sont des exemples moins bien connus d'IMAO, ni moins de 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO. En raison de la demi-vie de la duloxétine, il faut prévoir un délai minimum de 5 jours entre l'arrêt du traitement par Auro-Duloxetine et le début du traitement par un IMAO. (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves).
- Insuffisance hépatique – Auro-Duloxetine est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie du foie entraînant une insuffisance hépatique. (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique : Insuffisance hépatique; et 4 Posologie et administration : Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières).
- Glaucome à angle fermé non maîtrisé – Dans les essais cliniques, les capsules de duloxétine à libération retardée a été associé à un risque accru de mydriase; par conséquent, son utilisation doit être évitée chez les patients présentant un glaucome à angle fermé non maîtrisé. (voir 7 Mises en

garde et précautions : Fonction visuelle).

- Insuffisance rénale grave – Auro-Duloxetine est contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale grave (c.-à-d. si la clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale. (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonction rénale).
- Thioridazine – L'administration concomitante d'Auro-Duloxetine et de thioridazine est contre-indiquée. (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves).
- Inhibiteurs du CYP1A2 – Auro-Duloxetine ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur puissant du CYP1A2 (p. ex., fluvoxamine) ou certains antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex., ciprofloxacine ou énoxacine). (voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

Pensées et comportements suicidaires : Dans les études cliniques à court terme, les antidépresseurs ont augmenté le risque de pensées et de comportements suicidaires chez les enfants et les jeunes adultes. Tous les patients traités par des antidépresseurs doivent être étroitement surveillés afin de détecter toute aggravation clinique et l'apparition de pensées et de comportements suicidaires et/ou de type agitation. Auro-Duloxetine n'est pas indiqué pour une utilisation dans la population pédiatrique (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonction psychiatrique et 7.1.3 Enfants et adolescents).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Remplacement d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) par la duloxétine ou vice versa : Il faut laisser passer au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par un IMAO et le début du traitement par Auro-Duloxetine. Il faut aussi attendre au moins 5 jours après l'arrêt du traitement par Auro-Duloxetine avant de commencer un traitement par un IMAO (voir 2 Contre-indications : IMAO et 9.1 Interactions médicamenteuses graves).

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale : Auro-Duloxetine est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'une maladie du foie provoquant une insuffisance hépatique (voir 2 Contre-indications et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). Auro-Duloxetine ne doit être utilisé que dans des cas exceptionnels et avec une extrême prudence chez les patients consommant une quantité substantielle d'alcool (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Femmes enceintes : Auro-Duloxetine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bienfaits l'emportent largement sur les risques, en particulier au cours du troisième trimestre de grossesse, en raison des effets sur la santé du nouveau-né (voir 7.1.1 Grossesse et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Inhibiteurs du CYP1A2 : L'utilisation d'Auro-Duloxetine en association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (p. ex. fluvoxamine) ou certains antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine ou énoxacine) est contre-indiquée (voir 2 Contre-indications, 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Traitement à long terme : Les patients doivent être réévalués périodiquement afin de déterminer si la poursuite du traitement se justifie (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes :

Trouble dépressif majeur

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Une dose de départ inférieure, soit 30 mg, peut être envisagée chez certains patients pour des raisons de tolérabilité avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg/jour en 1 à 2 semaines. Une réponse thérapeutique apparaît habituellement après 1 à 4 semaines de traitement. Il n'y a pas lieu de croire que des doses supérieures à 60 mg/jour seraient plus bénéfiques (voir 14 Études cliniques).

Trouble d'anxiété généralisée

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Une dose de départ inférieure, soit 30 mg, peut être envisagée chez certains patients pour des raisons de tolérabilité avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg par jour en 1 à 2 semaines (voir Posologie chez les personnes âgées). Une réponse thérapeutique est habituellement obtenue après 1 à 4 semaines de traitement. Bien qu'il ait été démontré que la dose de 120 mg une fois par jour est sûre et efficace, il n'y a pas lieu de croire que des doses supérieures à 60 mg par jour seraient plus bénéfiques. De plus, une dose plus élevée est moins bien tolérée. L'innocuité et l'efficacité des doses quotidiennes supérieures à 120 mg n'ont pas été évaluées; ces doses ne sont donc pas recommandées (voir 14 Études cliniques).

Douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Une dose de départ inférieure, soit 30 mg, peut être envisagée chez certains patients pour des raisons de tolérabilité avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg/jour en 1 à 2 semaines. Les capsules de duloxétine à libération retardée s'est avéré efficace dès la première semaine.

Une dose supérieure à la dose recommandée de 60 mg, jusqu'à un maximum de 120 mg par jour, peut s'avérer bénéfique pour certains patients. Bien qu'il ait été démontré que la dose de 120 mg/jour est sûre et efficace, il n'y a pas lieu de croire que des doses supérieures à 60 mg/jour seraient plus bénéfiques. De plus, les doses plus importantes sont moins bien tolérées (voir 8 Effets indésirables, Tableau 4). L'innocuité et l'efficacité des doses quotidiennes supérieures à 120 mg n'ont pas été évaluées; ces doses ne sont donc pas recommandées (voir 14 Études cliniques).

Fibromyalgie

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Une dose de départ inférieure, soit 30 mg, peut être envisagée chez certains patients pour des raisons de tolérabilité, avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg/jour en 1 à 2 semaines. Certains patients peuvent présenter une réponse dès la première semaine. Il n'y a pas lieu de croire que des doses supérieures à 60 mg/jour (p. ex. 120 mg/jour) seraient plus bénéfiques. En outre, les patients qui ne répondent pas à une dose de 60 mg/jour peuvent ne pas répondre à une dose de 120 mg/jour (voir 14 Études cliniques). De plus, des doses supérieures à 60 mg/jour sont associées à des effets indésirables plus graves et plus fréquents (voir 8 Effets indésirables). L'innocuité et l'efficacité des doses quotidiennes supérieures à 120 mg n'ont pas été évaluées; ces doses ne sont donc pas recommandées (voir 14 Études cliniques).

Lombalgie chronique

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Une dose de départ inférieure, soit 30 mg, peut être envisagée chez certains patients pour des raisons de tolérabilité, avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg par jour en 1 à 2 semaines. Certains patients peuvent présenter une réponse dès la première semaine. Aucune donnée ne montre que des doses plus élevées seraient plus bénéfiques, même chez les patients qui ne répondaient pas à une dose 60 mg. De plus, des doses plus élevées sont associées à une incidence plus élevée d'effets indésirables. L'innocuité et l'efficacité de doses supérieures à 120 mg par jour n'ont pas été évaluées et de telles doses sont donc déconseillées (voir 14 Études cliniques).

Tous les patients qui ont participé aux études cliniques sur la lombalgie chronique avaient reçu un diagnostic clinique de lombalgie chronique, avaient ressenti une douleur presque tous les jours pendant au moins 6 mois et ne présentaient aucun signe de radiculopathie ou de sténose spinale (voir 14 Études cliniques).

Douleur chronique associée à l'arthrose du genou

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Une dose de départ inférieure, soit 30 mg, peut être envisagée chez certains patients pour des raisons de tolérabilité avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg par jour en 1 à 2 semaines. Certains patients peuvent présenter une réponse dès la première semaine. Une dose supérieure à la dose recommandée de 60 mg, jusqu'à un maximum de 120 mg par jour, peut s'avérer bénéfique pour certains patients. Cependant, la dose plus élevée a été associée à un taux plus élevé d'effets indésirables. L'innocuité et l'efficacité de doses supérieures à 120 mg par jour n'ont pas été évaluées et de telles doses sont donc déconseillées (voir 14 Études cliniques).

Traitement prolongé, d'entretien ou de consolidation

Trouble dépressif majeur

Il est généralement reconnu que les épisodes aigus de dépression majeure nécessitent plusieurs mois ou plus de pharmacothérapie continuelle après l'obtention d'une réponse au traitement de l'épisode aigu. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer pendant combien de temps un patient devrait continuer à prendre d'Auro-Duloxetine. Il faut réévaluer périodiquement les patients pour s'assurer de la nécessité du traitement d'entretien et pour en déterminer la dose appropriée.

Trouble d'anxiété généralisée

Pendant un traitement à long terme, la dose doit être maintenue à la concentration minimale efficace et les patients doivent être réévalués périodiquement pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement (voir 14 Études cliniques).

Fibromyalgie, lombalgie chronique, douleur chronique associée à l'arthrose du genou et douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée au-delà de 12 semaines pour le traitement de la douleur associée à la NDP ou de la fibromyalgie et de 13 semaines pour le traitement de la lombalgie chronique ou de l'arthrose n'a pas été évaluée dans des essais cliniques contrôlés. Le professionnel de la santé qui décide d'administrer Auro-Duloxetine pour un traitement prolongé de la fibromyalgie, de la douleur associée à la NDP, de la lombalgie chronique ou de l'arthrose doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient.

Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières

- **Posologie chez les personnes âgées (≥ 65 ans) :** Chez les patients souffrant de TAG, Auro-Duloxetine doit être instauré à une dose de 30 mg une fois par jour pendant deux semaines. Pour les patients qui présentent une réponse, le traitement à 30 mg peut être poursuivi. Pour les autres patients, la dose peut être augmentée jusqu'à la posologie cible de 60 mg/jour. Les patients qui continuent à présenter une réponse insuffisante pourraient bénéficier de doses quotidiennes supérieures à 60 mg. La dose maximale étudiée est de 120 mg/jour. Pour toutes les autres indications, aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les personnes âgées en raison de leur âge. La prudence est de mise quand on traite une personne âgée. Les résultats pharmacocinétiques permettent de croire qu'il n'y a pas de différence globale entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Pendant les essais cliniques, aucune différence d'innocuité ni d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Cependant, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées. Il faut redoubler de prudence quand on augmente la dose chez une personne âgée. (voir 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique : Populations et états pathologiques particuliers).
- **Posologie chez les enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été démontrées et il n'est pas recommandé de l'administrer à ces patients (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonction psychiatrique).
- **Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale :** Auro-Duloxetine est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (nécessitant une dialyse) ou grave (clairance estimée de la créatinine < 30 mL/min) (voir 2 Contre-indications; 7 Mises en garde et précautions : Fonction rénale et 10 Pharmacologie clinique.
- **Posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique :** Auro-Duloxetine est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie du foie provoquant une insuffisance hépatique (voir 2 Contre-indications : Insuffisance hépatique, 7 Mises en garde et précautions : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique : Insuffisance hépatique et 10 Pharmacologie clinique).

- **Traitement de femmes enceintes durant le troisième trimestre :** Selon des rapports de pharmacovigilance, certains nouveau-nés ayant été exposés, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs plus récents ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde (voir 7.1.1 Grossesse). Avant de traiter une femme enceinte par Auro-Duloxetine durant le troisième trimestre de sa grossesse, le professionnel de la santé doit soupeser attentivement les risques et les bienfaits possibles du traitement. Il peut envisager de réduire la dose pour le troisième trimestre.

4.2.1 Arrêt du traitement

Quand on arrête le traitement par Auro-Duloxetine après plus d'une (1) semaine, il est généralement recommandé de diminuer graduellement la dose pour réduire le risque d'apparition de symptômes de sevrage (voir 7 Mises en garde et précautions : Dépendance, tolérance et risque d'abus : Arrêt du traitement et 8.1 Aperçu des effets indésirables : Effets indésirables consécutifs à l'arrêt du traitement). Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, on peut envisager de reprendre le traitement à la dose précédente. Le professionnel de la santé peut ensuite continuer à diminuer la dose, mais plus lentement.

4.4 Administration

Auro-Duloxetine peut être pris avec ou sans aliments. Toutefois, les aliments pourraient aider à réduire l'incidence de nausées au départ. Les résultats d'une étude de comparaison de doses bien contrôlée (N = 647) ont démontré que les patients qui prenaient capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg/jour avec des aliments avaient des taux de nausées similaires à ceux obtenus avec capsules de duloxétine à libération retardée à 30 mg/jour avec ou sans aliments.

Les capsules d'Auro-Duloxetine doivent être avalées entières, sans les ne mâcher ni les écraser et le contenu ne doit pas être saupoudré sur les aliments ni mélangé à des liquides. Ces actions pourraient affecter l'enrobage gastro-résistant.

4.5 Dose oubliée

Il faut informer le patient que, s'il oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il se rend compte de l'oubli. S'il est presque l'heure de la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas doubler la dose d'Auro-Duloxetine pour compenser la dose qu'il a oublié de prendre.

5 Surdose

Expérience clinique : Lors des essais cliniques, des cas d'ingestion aiguë de doses supérieures à 3 000 mg, seules ou en association avec d'autres médicaments, ont été signalés et n'ont pas été mortels. Cependant, des cas de surdosages aigus ayant entraîné la mort ont été signalés après la commercialisation. Il s'agissait essentiellement de surdoses mixtes, mais certaines ne concernaient que la duloxétine à des doses aussi basses qu'environ 1 000 mg. Les signes et symptômes de surdosage (duloxétine seule ou plusieurs médicaments) comprenaient la somnolence, le coma, le syndrome sérotoninergique, des crises convulsives, des vomissements et de la tachycardie.

Expérience animale : Lors des études animales, les principaux signes de toxicité observés après une surdose étaient liés au système nerveux central et à l'appareil digestif. Mentionnons, par exemple, les tremblements, les convulsions cloniques, l'ataxie, les vomissements et une réduction de l'appétit.

Traitement de la surdose

Aucun antidote spécifique n'est connu, mais si un syndrome sérotoninergique apparaît, un traitement spécifique (par cyproheptadine ou contrôle de la température) peut être envisagé. Une intubation doit être posée. Il est recommandé de surveiller les signes cardiaques et vitaux, et de prendre les mesures symptomatiques et de soutien appropriées. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu après l'ingestion ou si le patient présente des symptômes. Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption. La duloxétine ayant un grand volume de distribution, une diurèse forcée, une hémoperfusion et une transfusion d'échange ont peu de chances d'être utiles.

Dans la prise en charge du surdosage, la possibilité que plusieurs médicaments soient en cause doit être envisagée. Il faut être particulièrement prudent si un patient prend ou a pris récemment de la duloxétine et qu'il pourrait ingérer des quantités excessives d'un antidépresseur tricyclique. Dans un tel cas, une accumulation de la molécule mère ou du métabolite actif de l'antidépresseur tricyclique pourrait augmenter le risque de séquelles cliniquement importantes et prolonger la durée de suivi du patient (voir 9 Interactions médicamenteuses).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Capsule (à libération retardée) /30 mg et 60 mg	**La capsule contient :** Crospovidone, édétate disodique, hydroxypropylcellulose, phtalate d'hypromellose, hypromellose, gallate de propyle, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle. **L'enveloppe de la capsule contient** : **Coiffe** : Bleu FD&C no 2, gélatine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane. **Corps :** **Teneur de 30 mg** : Gélatine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane. **Teneur de 60 mg :** Bleu FD&C no 2, gélatine,

		oxyde de fer jaune, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane. **L'encre contient** : Oxyde de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxyde de potassium, propylèneglycol, gomme-laque et solution concentrée d'ammoniaque.

Description

Auro-Duloxétine 30 mg : capsule opaque bleue/blanche, de taille 3, contenant des granules blanc cassé à brun. La capsule opaque bleue porte l'inscription « X » et le corps opaque blanc « 02 », à l'encre noire. Disponible en plaquettes thermoformées de 28 gélules (2 plaquettes de 14) et en flacons PEHD de 30, 100, 500 et 1 000 gélules.

Auro-Duloxétine 60 mg : Gélule opaque bleue/verte, taille « 1 », remplie de granules blanc cassé à brun, portant l'inscription « X » sur la capsule opaque bleue et « 03 » sur le corps opaque vert, à l'encre noire. Disponible en plaquettes thermoformées de 28 gélules (2 x 14) et en flacons PEHD de 30, 100, 500 et 1 000 gélules.

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes : Pensées et comportements suicidaires.

Voir 9.1 Interactions médicamenteuses graves : Inhibiteurs de la monoamine-oxydase; Thioridazine; Inhibiteurs puissants du CYP1A2.

Généralités

Maladies concomitantes

L'expérience clinique sur l'administration de capsules de duloxétine à libération retardée à des patients atteints d'une maladie systémique concomitante est limitée. La prudence s'impose quand on prescrit Auro-Duloxetine à des patients ayant une maladie ou un état qui altère le métabolisme ou les réponses hémodynamiques. Ainsi, la prudence est de mise lors de l'administration d'Auro-Duloxetine à des patients atteints d'une maladie qui ralentit la vidange gastrique (p. ex. certains patients atteints de gastroparésie diabétique) (voir 9.4 Interactions médicament-médicament : Risque d'interaction avec les médicaments modifiant l'acidité gastrique).

Saccharose

Auro-Duloxetine contiennent du saccharose. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-iso maltase ne doivent pas prendre ce médicament

Cancérogenèse et génotoxicité

Pour les données sur les animaux, voir la section 16 Toxicologie non clinique.

Appareil cardiovasculaire

Tension artérielle et fréquence cardiaque

Les capsules de duloxétine à libération retardée a été associé à une augmentation de la tension artérielle et à une hypertension cliniquement significative chez certains patients. Cela est peut-être dû à l'effet noradrénergique de la duloxétine.

Dans des essais cliniques contrôlés par placebo, pour toutes les indications approuvées, en ce qui concerne une variation entre le début et la fin de l'étude, le traitement par capsules de duloxétine à libération retardée a été associé à des augmentations moyennes de la tension artérielle systolique de 0,09 mm Hg et de la tension artérielle diastolique de 0,65 mm Hg comparativement à des diminutions moyennes de la tension artérielle systolique de 1,35 mm Hg et de la tension artérielle diastolique de 0,79 mm Hg chez les patients sous placebo. Il n'y avait aucune différence significative pour ce qui est de la fréquence d'une élévation soutenue de la tension artérielle (3 visites consécutives) (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques : Changements des signes vitaux). Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été constatée pour ce qui est des taux d'abandons du traitement dus à une élévation de la tension artérielle.

Le traitement par de capsules de duloxétine à libération retardée pour une période allant jusqu'à 26 semaines, dans le cadre des essais contrôlés par placebo pour toutes les indications approuvées, a été associé à une hausse de la fréquence cardiaque de 1,39 battement par minute (variation moyenne entre le début et la fin de l'étude).

Des cas de crises hypertensives ont été signalés très rarement avec les capsules de duloxétine à libération retardée, en particulier chez des patients présentant une hypertension préexistante. Auro-Duloxetine doit être administré avec prudence aux patients présentant une hypertension non maîtrisée, car cela pourrait les exposer à une crise hypertensive (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être évaluées avant le début du traitement et mesurées régulièrement au cours du traitement, en particulier chez les patients présentant une hypertension ou une autre maladie du cœur. Auro-Duloxetine doit être administré avec prudence aux patients dont l'état pourrait être aggravé par une augmentation de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle. La prudence est également de mise lorsqu'Auro-Duloxetine est administré en association avec des médicaments qui peuvent modifier son métabolisme (voir 9 Interactions médicamenteuses). Chez les patients présentant une élévation soutenue de la tension artérielle au cours du traitement par Auro-Duloxetine, une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés.

Changements à l'électrocardiogramme

Les capsules de duloxétine à libération retardée n'a pas été systématiquement évalué chez des patients ayant récemment eu un infarctus du myocarde ou une cardiopathie instable. Ces patients étaient généralement exclus des études cliniques réalisées avant la commercialisation du produit.

On a examiné les électrocardiogrammes (ECG) de 321 patients qui ont reçu les capsules de duloxétine à libération retardée dans des essais cliniques contrôlés par placebo sur le TDM et de 728 patients qui ont reçu les capsules de duloxétine à libération retardée dans des essais cliniques contrôlés par placebo sur la NDP. Les capsules de duloxétine à libération retardée n'était pas associé à l'apparition d'anomalies de l'ECG cliniquement significatives (voir 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives). De plus, une étude de pharmacologie clinique a été effectuée afin d'établir l'innocuité de la duloxétine à la posologie maximale tolérée (200 mg 2 f.p.j.) et de mesurer l'intervalle Q-T. À des doses allant jusqu'à 200 mg 2 f.p.j., l'intervalle Q-T n'était pas allongé (voir 10.2 Pharmacodynamie).

Dans des essais cliniques contrôlés par placebo sur le TDM et sur la NDP, chez les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée, les anomalies à l'ECG ne sont pas apparues à un taux différent de celui chez les patients sous placebo (voir 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives).

Dépendance, tolérance et risque d'abus

Possibilité de dépendance

Dans les études animales, la duloxétine n'a pas présenté de potentiel d'abus par un effet stimulant ou dépresseur (comme un barbiturique). Elle a produit une réduction de l'activité chez les rongeurs et les singes. Dans les études de pharmacodépendance, la duloxétine n'a pas manifesté de potentiel de dépendance chez les singes et les rats.

Quoique le potentiel d'abus de capsules de duloxétine à libération retardée n'ait pas été systématiquement étudié chez l'humain, une conduite toxicophile n'a pas été constatée durant les essais cliniques. Il faut cependant faire remarquer qu'il est impossible de prévoir, en se fondant sur l'expérience préalable à la commercialisation d'un psychotrope, si ce dernier, une fois commercialisé, fera l'objet d'un mauvais usage, d'un usage différent ou d'un abus. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent rechercher des antécédents d'abus de substance chez leurs patients et, le cas échéant, les suivre attentivement pour déceler tout signe de mauvais usage ou d'abus d'Auro-Duloxetine (p. ex. apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, conduite toxicophile).

Arrêt du traitement

L'apparition de symptômes à l'arrêt du traitement a été évaluée systématiquement chez les patients prenant capsules de duloxétine à libération retardée. Lors des essais cliniques contrôlés par placebo, les symptômes suivants sont apparus à un taux supérieur ou égal à 1 % et significativement plus souvent dans le groupe capsules de duloxétine à libération retardée que dans le groupe placebo à l'arrêt brusque ou progressif du traitement : étourdissements, nausées, céphalées, paresthésies, fatigue, vomissements, irritabilité, cauchemars, insomnie, diarrhées, anxiété, hyperhidrose, vertiges, somnolence et myalgie.

Les patients doivent être suivis après l'arrêt du traitement par Auro-Duloxetine au cas où de tels symptômes apparaîtraient. Il est recommandé de réduire graduellement la dose plutôt que de cesser brusquement le traitement, chaque fois que c'est possible. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, l'ajustement de la dose doit être effectué en fonction de la réponse clinique du patient (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : 4.2.1 Arrêt du traitement et 8.1 Aperçu des effets indésirables : Effets indésirables consécutifs à l'arrêt du traitement).

Conduite et utilisation de machines

Tout psychotrope risque d'altérer le jugement, la pensée ou les fonctions motrices. L'Auro-Duloxetine peut être associé à des effets indésirables comme la sédation et les étourdissements. C'est pourquoi il faut déconseiller aux patients de faire fonctionner des machines dangereuses, y compris des automobiles, avant d'être raisonnablement certains que le traitement par Auro-Duloxetine ne nuit pas à leur capacité d'entreprendre de telles activités.

Système endocrinien et métabolisme

Régulation de la glycémie

Dans les essais sur la neuropathie diabétique périphérique, le traitement par capsules de duloxétine à libération retardée a détérioré le contrôle glycémique chez certains patients diabétiques. Dans trois essais cliniques sur l'utilisation de capsules de duloxétine à libération retardée dans le traitement de la douleur associée à la NDP, la durée moyenne du diabète était d'environ 12 ans, la glycémie à jeun moyenne au départ était de 9,8 mmol/L (176 mg/dL) et le taux moyen d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) au départ était de 7,8 %. Au cours de la phase aiguë du traitement de 12 semaines de ces études, capsules de duloxétine à libération retardée a été associé à une légère augmentation de la glycémie moyenne à jeun par rapport au placebo. Au cours de la période de prolongation de ces études, qui a duré jusqu'à 52 semaines, la glycémie moyenne à jeun a augmenté de 0,67 mmol/L (12 mg/dL) pour le groupe traité par capsules de duloxétine à libération retardée et a diminué de 0,64 mmol/L (11,5 mg/L) pour le groupe ayant reçu les soins courants, ce qui représentait une différence statistiquement significative. L'HbA_{1c} a augmenté de 0,5 % pour le groupe traité par capsules de duloxétine à libération retardée et de 0,2 % pour le groupe ayant reçu les soins courants.

Système sanguin et lymphatique

Hémorragie anormale

Les ISRS et les IRSN, y compris d'Auro-Duloxetine, peuvent augmenter le risque de saignements en causant une agrégation plaquettaire anormale. L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut renforcer ce risque. Des rapports de cas et des études épidémiologiques (études contrôlées par groupe témoin et méthodologie en fonction des cohortes) ont démontré un lien entre l'utilisation de médicaments interférant avec le recaptage de la sérotonine et l'occurrence d'hémorragie gastro-intestinale (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques : Autres effets indésirables

– Saignements gastro-intestinaux et 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Les saignements associés à l'administration d'ISRS et d'IRSN ont eu différentes manifestations : ecchymoses, hématomes, épistaxis, pétéchies, jusqu'aux hémorragies mettant en jeu le pronostic vital. Une étude par observation a permis de constater un lien entre la survenue d'une hémorragie postpartum et l'exposition au capsules de duloxétine à libération retardée peu avant l'accouchement (voir 7.1.1 Grossesse : Travail et accouchement).

Les patients doivent être mis en garde contre le risque d'hémorragies liées à l'utilisation concomitante d'Auro-Duloxetine et des AINS, de l'AAS ou d'autres médicaments influant sur la coagulation (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). La prudence est de mise avec les patients ayant des antécédents d'un trouble de saignement ou d'autres affections prédisposantes (p. ex. thrombocytopénie).

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique cliniquement évidente présentent une réduction du métabolisme et de l'élimination de la duloxétine. Après avoir reçu une seule dose non thérapeutique de capsules de duloxétine à libération retardée (20 mg), 6 patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) présentaient une clairance plasmatique moyenne de la duloxétine qui était égale à environ 15 % de celle de sujets sains appariés selon l'âge et le sexe. L'exposition moyenne (ASC) des patients cirrhotiques était multipliée par 5. Leur C_{max} était similaire à celle des sujets sains, mais leur demi-vie était multipliée par 3 environ. Auro-Duloxetine est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie du foie entraînant une insuffisance hépatique (voir 2 Contre-indications : Insuffisance hépatique; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières et 10.3 Pharmacocinétique : Populations et états pathologiques particuliers).

Hépatotoxicité

Les capsules de duloxétine à libération retardée augmentent le risque d'élévation des taux des aminotransférases dans le sérum. Lors d'essais cliniques, le délai médian de détection de l'élévation des aminotransférases était d'environ deux mois. Chez la plupart des patients, ces élévations étaient généralement transitoires et autos limitatives après une administration continue ou prenaient fin à l'arrêt du traitement par de capsules de duloxétine à libération retardée. Les élévations d'aminotransférases hépatiques ont donné lieu à l'arrêt du traitement chez 0,3 % (89/29 435) des patients sous de capsules de duloxétine à libération retardée.

Pendant les essais contrôlés par placebo sur le TDM, des élévations de l'alanine aminotransférase (ALT) à des valeurs > 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 0,4 % (8/1 902) des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée et 0,2 % (2/1 200) des patients sous placebo. Pendant les essais contrôlés par placebo sur la neuropathie diabétique périphérique, des élévations de l'ALT à des valeurs > 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 2 % (13/662) des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée et 0 % (0/281) des patients sous placebo.

Chez l'ensemble des sujets des essais contrôlés par placebo portant sur toutes les indications pour les patients présentant des valeurs initiales de l'ALT normales et anormales, des élévations de l'ALT > 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 1,37 % (132/9 611) des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée comparativement à 0,49 % (35/7 182) des patients sous placebo. Dans les études contrôlées par placebo sur des doses fixes, il semblait y avoir une relation dose-réponse pour les élévations de l'ALT et de l'AST > 3 fois et > 5 fois la limite supérieure de la normale, respectivement.

Après la commercialisation du produit, des cas d'hépatites accompagnées de douleurs abdominales, d'hépatomégalies et d'élévations des taux de transaminases à plus de vingt fois la limite supérieure de la normale accompagnées ou non de jaunisse et représentant un modèle mixte ou hépatocellulaire d'atteinte hépatique ont été signalés. Des cas d'ictères cholostatiques accompagnés d'une élévation minime des taux de transaminases ont également été signalés (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation : Affections hépatobiliaires).

Il est généralement reconnu que l'élévation simultanée des aminotransférases et de la bilirubine sans signe de cholostase est un prédicteur important d'atteinte hépatique grave. Lors d'essais cliniques, sept patients sous capsules de duloxétine à libération retardée ont présenté une élévation des aminotransférases et de la bilirubine, mais cinq patients sur sept présentaient également une élévation de la phosphatase alcaline, ce qui évoque un processus obstructif; trois de ces sept patients présentaient des signes d'une grande consommation d'alcool, ce qui aurait pu contribuer aux anomalies observées. Deux patients sous placebo ont aussi eu une élévation des aminotransférases et de la bilirubine.

Après la commercialisation du produit, des taux élevés d'aminotransférases, de bilirubine et de phosphatase alcaline ont été signalés chez des patients atteints de maladie hépatique chronique ou de cirrhose. Des élévations importantes des taux d'enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale) ou des atteintes hépatiques de types cholostatiques ou mixtes ont été rarement signalées; ces troubles étaient parfois associés à une consommation excessive d'alcool ou à une maladie hépatique préexistante. Étant donné la possibilité qu'une interaction entre la duloxétine et l'alcool cause une atteinte hépatique ou que la duloxétine peut aggraver une maladie hépatique préexistante, Auro-Duloxetine ne doit pas être prescrit à un patient dont la consommation d'alcool est substantielle (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique : Patients ayant une consommation d'alcool substantielle). Auro-Duloxetine ne doit pas être administré à des patients atteints d'une maladie du foie provoquant une insuffisance hépatique (voir 2 Contre-indications : Insuffisance hépatique). Auro-Duloxetine doit être administré avec prudence aux patients prenant d'autres médicaments associés à une atteinte hépatique (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation : Affections hépatobiliaires).

Dans des cas très rares, des atteintes hépatiques graves associées à la jaunisse ont été observées chez des patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique. On ne sait pas exactement si ces effets sont liés à l'utilisation de duloxétine ou à d'autres facteurs.

Les professionnels de la santé doivent savoir reconnaître les signes et les symptômes d'une lésion du foie (p. ex. prurit, urine foncée, jaunisse, sensibilité au niveau du quadrant supérieur droit ou symptômes « pseudo grippaux » inexpliqués) et doivent étudier ces symptômes rapidement.

L'administration d'Auro-Duloxetine doit être interrompue et ne doit pas être reprise chez les patients présentant une jaunisse.

Patients ayant une consommation d'alcool substantielle

L'administration d'Auro-Duloxetine à des patients consommant une quantité substantielle d'alcool peut être associée à une atteinte hépatique grave. Des cas isolés d'insuffisance hépatique, parfois mortelle, ont été signalés. Auro-Duloxetine ne doit être administré à ces patients que dans des cas exceptionnels et avec une extrême prudence (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation : Affections hépatobiliaires).

Appareil musculosquelettique

Risque de fractures osseuses

Des études épidémiologiques ont montré un risque accru de fractures osseuses après la prise de certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les IRSN. Le risque semble plus grand au tout début du traitement, mais des risques accrus significatifs ont également été observés plus tard dans le traitement. La possibilité de fractures doit être prise en compte lors du traitement de patients par Auro-Duloxetine. Les patients âgés et les patients présentant d'importants risques de fractures osseuses doivent être informés des effets indésirables possibles pouvant augmenter le risque de chutes tels que les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout au tout début du traitement, mais aussi peu de temps après le sevrage. Les données préliminaires d'études par observation montrent un lien entre les ISRS/IRSN et une faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes plus âgées. En l'absence de nouvelles données, on ne peut pas exclure la possibilité d'un effet sur la densité minérale osseuse d'un traitement de longue durée avec des ISRS/IRSN, y compris d'Auro-Duloxetine. Il peut également s'agir d'une inquiétude pour les patients souffrant d'ostéoporose ou présentant d'importants risques de fractures osseuses.

Système nerveux

Crises convulsives

Même si des effets anticonvulsivants de la duloxétine ont été observés chez des animaux, les capsules de duloxétine à libération retardée n'ont pas été systématiquement évalué chez des patients atteints d'un trouble convulsif. Ces patients étaient exclus des études cliniques avant la commercialisation du produit. Pendant les essais cliniques contrôlés par placebo menés sur toutes les indications, des crises convulsives sont survenues chez 0,03 % (3/10 524) des patients traités par la duloxétine et 0,01 % (1/7 699) des patients traités par un placebo. Comme tout psychotrope, Auro-Duloxetine doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de trouble convulsif.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Dans de rares occasions, des manifestations du type syndrome sérotoninergique ou syndrome malin des neuroleptiques sont apparues en association avec un traitement par un ISRS, plus particulièrement lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques et neuroleptiques.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent se manifester par des changements de l'état mental (p. ex. confusion, irritabilité, agitation extrême progressant vers le délire et le coma), une instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides des signes vitaux (p. ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex. rigidité, myoclonie, hyperréflexie, incoordination) ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhées). Ces syndromes pouvant provoquer des affections qui menacent le pronostic vital, le traitement par Auro-Duloxetine doit être arrêté si l'un d'eux se manifeste et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. Auro-Duloxetine ne doit pas être administré avec un IMAO, y compris le linézolide (antibiotique) et le colorant thiazinique chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène) qui sont des exemples moins bien connus d'IMAO, ni avec les précurseurs de la sérotonine (comme le L-tryptophane ou l'oxitriptan) et doit être administré avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (par ex., les triptans, certains antidépresseurs tricycliques, le lithium, le tramadol, le millepertuis) en raison des risques de syndrome sérotoninergique (voir 2 Contre-indications et 9 Interactions médicamenteuses).

Triptans (agonistes des récepteurs $5HT_1$)

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant menacer la vie ont été signalés lors de l'administration d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) en association avec des triptans. Si un traitement concomitant par Auro-Duloxetine et un triptan est nécessaire sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, surtout au début du traitement et lors de l'augmentation des doses. (Voir 7 Mises en garde et précautions : Système nerveux : Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques et 9.4 Interactions médicament-médicament : Triptans (agonistes des récepteurs $5HT_1$).

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, d'Auro-Duloxetine peut causer une mydriase, ce qui peut entraîner une crise par fermeture de l'angle chez les patients dont les angles oculaires sont anatomiquement étroits. Les professionnels de la santé doivent dire aux patients de consulter un médecin sans tarder en cas de douleur oculaire, de modifications de la vision, ou de gonflement ou de rougeur de l'œil ou autour de l'œil.

Fonction psychiatrique

Association possible avec des modifications comportementales et émotionnelles, y compris les blessures infligées à soi-même

Enfants : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo

- De récentes analyses des bases de données sur l'innocuité provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les autres antidépresseurs plus récents suggèrent que l'emploi de ces médicaments chez les patients âgés de moins de 18 ans pourrait être associé à des modifications comportementales et émotionnelles, y

compris un risque plus élevé d'idées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.

- Les faibles dénominateurs dans la base de données des essais cliniques, ainsi que la variabilité des taux obtenus avec le placebo, empêchent d'arriver à des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

Adultes et enfants : Données additionnelles

- Des rapports d'essais cliniques et de pharmacovigilance portant sur les ISRS et les autres antidépresseurs plus récents ont signalé, chez des enfants et des adultes, des effets indésirables graves de type agitation associés à des blessures infligées à soi-même ou à autrui. Les manifestations de type agitation comprennent : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces manifestations se sont produites plusieurs semaines après le début du traitement.

Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou des autres indicateurs de risques de comportement suicidaire chez les patients de tout âge, y compris la surveillance des modifications comportementales et émotionnelles de type agitation.

Une méta-analyse de la FDA d'essais cliniques contrôlés par placebo sur des antidépresseurs administrés à des adultes âgés de 18 à 24 ans atteints d'un trouble psychiatrique a montré un risque accru de comportement suicidaire avec la prise d'antidépresseurs comparativement au placebo.

Suicide

La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente au TDM et aux autres troubles psychiatriques et peut persister tant qu'une rémission marquée n'est pas obtenue. Comme pour d'autres médicaments avec une action pharmacologique similaire (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]), des cas isolés d'idées et de comportements suicidaires ont été signalés pendant un traitement par capsules de duloxétine à libération retardée ou peu après l'arrêt du traitement.

Les patients à risque élevé doivent être étroitement surveillés au début du traitement. Pour réduire le risque de surdosage, il faut prescrire la plus petite quantité de médicament qui soit compatible avec un traitement adéquat (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : 4.2.1 Arrêt du traitement, 7 Mises en garde et précautions : Fonction psychiatrique et 8.1 Aperçu des effets indésirables : Effets indésirables consécutifs à l'arrêt du traitement).

En raison de la comorbidité bien connue entre la dépression et les autres troubles psychiatriques, les précautions prises pour le traitement des patients atteints de dépression doivent également l'être pour les patients souffrant d'autres troubles psychiatriques (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonction psychiatrique).

Les professionnels de la santé doivent encourager leurs patients à signaler sans tarder toute pensée ou tout sentiment qui les bouleverse.

Virage maniaque ou hypomaniaque

Durant les essais contrôlés par placebo sur le TDM, un virage maniaque ou hypomaniaque a été constaté chez 0,1 % (2/2 489) des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée et 0,1 % (1/1 625) des patients sous placebo. Aucun virage maniaque ou hypomaniaque n'a été signalé dans les essais contrôlés par placebo menés sur le TAG, la NDP, la fibromyalgie, la lombalgie chronique ou l'arthrose du genou. En revanche, on a observé un virage maniaque ou hypomaniaque chez une petite fraction des patients atteints d'un trouble de l'humeur qui étaient traités avec d'autres médicaments commercialisés efficaces dans le traitement du TDM. Comme avec les psychotropes similaires, d'Auro-Duloxetine doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de manie.

Un épisode dépressif majeur peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. Les patients atteints de trouble bipolaire présentent un plus grand risque d'avoir des épisodes maniaques lorsqu'ils sont traités uniquement par des antidépresseurs. C'est pourquoi la décision de commencer un traitement symptomatique de la dépression ne doit être prise que lorsqu'une évaluation adéquate des patients a été effectuée afin de déterminer s'ils présentent des risques de développer un trouble bipolaire.

Acathisie/nervosité psychomotrice

L'utilisation d'ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, dont la duloxétine, a été associée dans de très rares cas à l'apparition d'une acathisie, qui se caractérise par une nervosité subjectivement désagréable ou angoissante et un besoin de bouger, s'accompagnant souvent d'une incapacité à rester assis ou debout. Le risque est le plus élevé dans les premières semaines du traitement. Chez les patients qui présentent ces symptômes, une augmentation de la dose peut être nocive.

Fonction rénale

Une insuffisance rénale terminale (nécessitant la dialyse) entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de duloxétine. C'est pour que'Auro-Duloxetine est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou grave (voir 2 Contre-indications : Insuffisance rénale grave; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières et 10.3 Pharmacocinétique : Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

Retard de la miction et rétention urinaire

Auro-Duloxetine appartient à une classe de médicaments qui influent sur la résistance urétrale. Un retard de la miction et une rétention urinaire ont été observés dans des essais cliniques pour plusieurs indications. Des cas de retard de miction et de rétention urinaire ont été signalés spontanément après la commercialisation. Dans certains cas de rétention urinaire associés au traitement par capsules de duloxétine à libération retardée, l'hospitalisation ou un cathétérisme ont été nécessaires. Si des symptômes de retard de miction se manifestent durant un traitement par Auro-Duloxetine, il faut envisager l'abandon du traitement ou une réduction de la dose. La prudence est de mise lorsqu'Auro-Duloxetine est prescrit à des patients prenant d'autres médicaments qui peuvent entraver la miction (p. ex. anticholinergiques; voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques : Autres effets indésirables).

Hyponatrémie

L'hyponatrémie peut survenir à la suite d'un traitement par un ISRS ou par un IRSN, y compris d'Auro-Duloxetine. Dans de nombreux cas, elle semble être due au syndrome d'antidiurèse inappropriée. Des cas d'hyponatrémie avec une natrémie inférieure à 110 mmol/L ont été signalés et semblaient être réversibles à l'arrêt du traitement par les capsules de duloxétine à libération retardée. Le risque de présenter une hyponatrémie avec les ISRS et les IRSN peut être plus important chez les personnes âgées. De même, les patients sous diurétiques ou présentant par ailleurs une déplétion volumique sont également plus à risque. L'abandon du traitement par Auro-Duloxetine doit être envisagé chez les patients atteints d'hyponatrémie symptomatique et une intervention médicale appropriée doit être instaurée.

Les signes et symptômes de l'hyponatrémie comprennent les céphalées, les difficultés de concentration, l'altération de la mémoire, la confusion, la faiblesse ou le manque de stabilité pouvant entraîner des chutes. Des cas d'hyponatrémie plus grave ou plus aiguë ont été associés à des hallucinations, des syncopes, des crises convulsives, des comas, des arrêts respiratoires, voire à des décès (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Santé reproductive

- **Fonction sexuelle**

Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peuvent entraîner des symptômes de dysfonction sexuelle (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Dysfonction sexuelle). Les patients doivent être informés que des cas de dysfonction sexuelle de longue durée ont été signalés, les symptômes ayant persisté malgré l'arrêt du traitement par les IRSN.

Appareil cutané

Réactions dermatologiques graves

Chez les patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée, on a signalé des cas très rares de réactions cutanées graves après la commercialisation, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polyforme (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). On estime que le taux de signalement après la commercialisation est généralement une sous-estimation attribuable à une sous-déclaration. Dans certains cas, un rapport de causalité à capsules de duloxétine à libération retardée avec n'a pas pu être établi. Les patients doivent cesser de prendre d'Auro-Duloxetine si une éruption cutanée se développe, puis communiquer avec leur professionnel de la santé pour obtenir une évaluation et des conseils.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'innocuité des capsules de duloxétine à libération retardée durant la grossesse n'a pas été démontrée. Auro-Duloxetine ne doit donc pas être administré à une femme en âge de procréer à moins que le

professionnel de la santé traitant ne juge que les bienfaits prévus pour la patiente l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus ou l'enfant.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. Les études de reproduction animale ont permis de constater que la duloxétine ou ses métabolites traversent la barrière placentaire chez la rate et que la duloxétine a des effets indésirables sur le développement embryofœtale et postnatal (voir 16 Toxicologie non clinique). Étant donné que les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, et vu la possibilité que la duloxétine ou ses métabolites exercent des effets indésirables sur le nouveau-né, l'usage du médicament chez la femme enceinte ne doit être envisagé que si les bienfaits possibles justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Effets non tératogènes

Selon des rapports de pharmacovigilance, certains nouveau-nés ayant été exposés, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs plus récents ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les constatations cliniques rapportées comprenaient : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, agitation, irritabilité et pleurs continuels. Ces symptômes sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS et des autres antidépresseurs plus récents ou, peut-être, avec un syndrome lié à l'arrêt du traitement. Fait à noter, dans certains cas, le tableau clinique évoque un syndrome sérotoninergique (voir 2 Contre-indications : IMAO). Avant de traiter une femme enceinte par Auro-Duloxetine durant le troisième trimestre de sa grossesse, le professionnel de la santé doit soupeser attentivement les risques et les bienfaits possibles du traitement (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières : Traitement de femmes enceintes durant le troisième trimestre).

Les patientes doivent être averties d'informer leur professionnel de la santé si elles deviennent enceintes ou planifient une grossesse durant leur traitement.

Travail et/ou accouchement

Une étude par observation visant à évaluer les risques de manifestations indésirables chez la mère associées à l'exposition à la duloxétine pendant la grossesse a mis en lumière un risque accru d'hémorragie postpartum chez les femmes exposées au médicament. Le risque d'hémorragie postpartum était de 36/1 000 (intervalle de confiance à 95 % : 24,8-49,4) chez les femmes exposées à la duloxétine peu avant l'accouchement (30 derniers jours de grossesse) par rapport à 23/1 000 (intervalle de confiance à 95 % : 23,1-23,4) chez les femmes non exposées à la duloxétine pendant la grossesse (risque relatif corrigé : 1,53 [intervalle de confiance à 95 % : 1,08-2,18]).

Dans des études par observation, l'exposition de la mère à la duloxétine pendant la grossesse a été associée à un risque accru d'accouchement prématuré (inférieur au double). La majorité des naissances prématurées ont eu lieu entre la 35^{e} et la 36^{e} semaine de grossesse.

Chez la femme enceinte, l'usage de duloxétine ne doit être envisagé que si les bienfaits possibles justifient les risques potentiels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

La duloxétine passe dans le lait des femmes qui allaitent. La dose quotidienne transmise au nourrisson en mg/kg représente environ 0,14 % de la dose maternelle. L'innocuité de la duloxétine chez le nourrisson n'étant pas connue, il est déconseillé aux femmes sous d'Auro-Duloxetine d'allaiter.

Les patientes doivent être averties d'informer leur professionnel de la santé si elles allaitent.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été démontrées et l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. (voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes et 7 Mises en garde et précautions : Fonction psychiatrique).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Chez les 2 418 patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée dans les études cliniques sur le TDM, 5,9 % (143) avaient 65 ans et plus. Chez les 1 169 patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée dans les études contrôlées par placebo de courte durée sur le TAG, 17,2 % (201) avaient 65 ans et plus. Chez les 1 429 patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée dans les études sur la NDP, 31,9 % (456) avaient 65 ans et plus. Chez les 1 226 patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée dans les études sur la fibromyalgie, 7,9 % (97) avaient 65 ans et plus. Chez les 600 patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée dans les études cliniques contrôlées par placebo sur la lombalgie chronique, 22,3 % (134) avaient 65 ans et plus. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et malgré le fait que d'autres rapports d'expérience clinique n'ont pas fait état de différences de réponse entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité chez certaines personnes (voir 7 Mises en garde et précautions : Appareil musculosquelettique : Risque de fracture osseuse; 7 Mises en garde et précautions : Fonction rénale : Hyponatrémie)

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Trouble dépressif majeur (TDM)

L'innocuité de capsules de duloxétine à libération retardée a été évaluée chez 2 418 patients atteints de TDM qui ont participé à des essais sur plusieurs doses avant la commercialisation, ce qui représente 1 099 patients-années d'exposition. Sur ces 2 418 patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée, 1 139 ont participé à 8 essais contrôlés par placebo de 8 ou 9 semaines et ont reçu des doses variant de 40 à 120 mg/jour, et 1 279 patients ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 1 an, dans le cadre d'une étude d'innocuité ouverte sur des doses variant entre 80 et 120 mg/jour. Deux

études contrôlées par placebo portant sur les capsules de duloxétine à libération retardée administrées à des doses quotidiennes de 80 mg et de 120 mg ont été prolongées afin d'évaluer un traitement d'entretien d'une durée de 6 mois. Sur les 2 418 patients, 993 ont été exposés aux capsules de duloxétine à libération retardée pendant au moins 180 jours et 445, pendant au moins 1 an. L'innocuité à long terme de capsules de duloxétine à libération retardée chez les patients atteints de TDM a également été évaluée chez 533 patients dans une étude de longue durée sur le maintien des effets comportant une phase ouverte de courte durée de 12 semaines suivie d'une phase de continuation à double insu de 26 semaines, et chez 514 patients dans une autre étude de longue durée sur le maintien des effets comportant une phase de courte durée ouverte de 4 à 10 semaines et une phase de continuation ouverte de 24 semaines suivie d'une phase d'entretien à double insu de 52 semaines.

Trouble d'anxiété généralisée (TAG)

L'innocuité de capsules de duloxétine à libération retardée a également été évaluée chez 1 797 patients souffrant de TAG. La plupart des patients qui ont participé aux études contrôlées par placebo de courte durée ont reçu des doses quotidiennes de capsules de duloxétine à libération retardée de 60 mg ou de 120 mg par jour comme dose finale.

Douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique (NDP)

L'innocuité de capsules de duloxétine à libération retardée a également été évaluée chez 1 429 patients atteints de douleur neuropathique associée à la NDP, ce qui représente 894,13 patients-années d'exposition. Parmi ces 1 429 patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée, 800 ont participé à des essais contrôlés par placebo de 12 ou 13 semaines dans le cadre desquels ils ont reçu des doses quotidiennes allant de 20 à 120 mg. On compte 449 patients supplémentaires ayant participé à une étude d'innocuité ouverte sur une dose de 120 mg par jour pendant 6 mois (87 patients ont continué pendant une période de prolongation ouverte de 24 semaines). De plus, 57 autres patients, d'abord traités par placebo, ont reçu une dose de capsules de duloxétine à libération retardée de 60 mg deux fois par jour pour une période allant jusqu'à 12 mois lors de la phase de prolongation. Sur ces 1 429 patients, 881 ont été exposés à capsules de duloxétine à libération retardée pour une période ≥ 6 mois et 515 ont reçu le médicament pendant plus de 12 mois.

Fibromyalgie

L'innocuité de capsules de duloxétine à libération retardée a également été évaluée chez 1 236 patients souffrant de fibromyalgie. Dans les essais contrôlés par placebo, 369 patients ont reçu les capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j. (120,08 patients-années), 221 ont reçu capsules de duloxétine à libération retardée à 120 mg 1 f.p.j. (102,18 patients-années) et 220 ont reçu capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j. (36,49 patients-années) à titre de dose maximale.

Lombalgie chronique

L'innocuité de capsules de duloxétine à libération retardée a été évaluée chez 698 patients atteints de lombalgie chronique (ce qui représente 237,99 patients-années d'exposition à la duloxétine). Dans des études contrôlées par placebo de 12 à 13 semaines, la majorité des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée (428, 71,3 %) ont reçu capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j.

Environ le quart des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée (139, 23,2 %) ont reçu de la duloxétine à 120 mg 1 f.p.j. à un moment donné durant la phase de courte durée.

Douleur chronique associée à l'arthrose du genou

L'innocuité de capsules de duloxétine à libération retardée a été évaluée chez 503 patients souffrant d'arthrose du genou traités par duloxétine dans le cadre de deux essais contrôlés par placebo de 13 semaines et d'un essai contrôlé par placebo de 10 semaines sur le traitement d'appoint aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir 14 Études cliniques).

Effets indésirables fréquemment observés

Dans les essais cliniques, les effets indésirables qui ont été les plus fréquemment observés en lien avec l'utilisation de capsules de duloxétine à libération retardée et qui n'ont pas été observés à une incidence équivalente chez les patients ayant reçu le placebo ont été les suivants : douleur abdominale, dorsalgies, constipation, diminution de l'appétit, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, dysfonction érectile, fatigue, céphalées, hyperhidrose, augmentation de la transpiration, insomnie, nasopharyngite, nausées, somnolence et vomissements.

Effets indésirables qui ont justifié l'abandon du traitement

Essais contrôlés par placebo sur le TDM : Environ 10 % des 1 139 patients qui ont reçu les capsules de duloxétine à libération retardée pendant les essais contrôlés par placebo ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable, comparativement à 4 % des 777 patients recevant un placebo. Les nausées (capsules de duloxétine à libération retardée 1,4 %, placebo 0,1 %) sont le seul effet indésirable fréquent qui a justifié l'arrêt du traitement et qui était imputé au médicament (c'est-à-dire qu'il a motivé l'abandon chez au moins 1 % des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée et au moins deux fois plus souvent chez ces derniers que chez les patients sous placebo).

Essais contrôlés par placebo sur le TAG : Environ 14 % des 910 patients qui ont reçu les capsules de duloxétine à libération retardée pendant les essais contrôlés par placebo de courte durée sur le TAG ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable, comparativement à 5,3 % des 665 patients ayant reçu un placebo. Les nausées (capsules de duloxétine à libération retardée 3,3 %, placebo 0,5 %) et les étourdissements (capsules de duloxétine à libération retardée 1 %, placebo 0,5 %) sont les effets indésirables fréquents qui ont justifié l'arrêt du traitement et qui étaient imputés au médicament (comme il est indiqué ci-dessus à la section sur les essais sur le TDM).

Essais contrôlés par placebo sur la douleur neuropathique associée à la NDP *:* Environ 12 % des 800 patients qui ont reçu les capsules de duloxétine à libération retardée pendant les essais contrôlés par placebo de courte durée ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable, comparativement à 5 % des 339 patients recevant un placebo. Les nausées (capsules de duloxétine à libération retardée 3,0 %, placebo 0,3 %), les étourdissements (capsules de duloxétine à libération retardée 1,1 %, placebo 0,3 %) et la somnolence (capsules de duloxétine à libération retardée 1,2 %, placebo 0 %) sont les effets indésirables fréquents qui ont justifié l'arrêt du traitement et qui étaient imputés au médicament (comme il est indiqué ci-dessus à la section sur les essais sur le TDM).

Essais contrôlés par placebo sur la fibromyalgie *:* Environ 19 % des 876 patients qui ont reçu capsules de duloxétine à libération retardée pendant les essais contrôlés par placebo sur la fibromyalgie ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable, comparativement à 11,8 % des 535 patients ayant reçu un placebo. Les nausées (capsules de duloxétine à libération retardée 1,9 %, placebo 0,7 %), la fatigue (capsules de duloxétine à libération retardée 1,3 %, placebo 0,2 %) et la somnolence (capsules de duloxétine à libération retardée 1,5 %, placebo 0 %) sont les effets indésirables fréquents qui ont justifié l'abandon du traitement et qui étaient imputés au médicament (comme il est indiqué ci-dessus à la section sur les essais sur le TDM).

Essais contrôlés par placebo sur la lombalgie chronique *:* Environ 17 % des 600 patients qui ont reçu capsules de duloxétine à libération retardée pendant les essais contrôlés par placebo de 13 semaines portant sur la lombalgie chronique ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable, comparativement à 6,3 % des 441 patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés couramment comme raison de l'abandon et imputés au médicament (tel que décrit ci-dessus) comprenaient les nausées (capsules de duloxétine à libération retardée 3,0 %, placebo 0,7 %) et la somnolence (capsules de duloxétine à libération retardée 1,0 %, placebo 0,0 %).

Essais contrôlés par placebo sur l'arthrose du genou *:* Environ 16 % des 239 patients qui ont reçu capsules de duloxétine à libération retardée pendant des essais contrôlés par placebo de 13 semaines portant sur la douleur chronique attribuable à l'arthrose du genou ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 5,6 % des 248 patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés couramment comme raison de l'abandon et imputés au médicament (tel que décrit ci-dessus) comprenaient les nausées (capsules de duloxétine à libération retardée 2,9 %, placebo 0,8 %) et l'asthénie (capsules de duloxétine à libération retardée 1,3 %, placebo 0,0 %). De même, plus de patients prenant capsules de duloxétine à libération retardée (40/264 ou 15,2 %) ont abandonné l'essai de 10 semaines contrôlé par placebo sur le traitement d'appoint aux anti-inflammatoires non stéroïdiens en raison d'effets indésirables que de patients sous placebo (23/260 ou 8,8 %).

Effets indésirables consécutifs à l'arrêt du traitement

L'apparition de symptômes à l'arrêt du traitement a été évaluée systématiquement chez les patients prenant capsules de duloxétine à libération retardée. Lors des essais cliniques contrôlés par placebo, les symptômes suivants sont apparus à un taux supérieur ou égal à 1 % et significativement plus souvent dans le groupe capsules de duloxétine à libération retardée que dans le groupe du placebo à l'arrêt brusque ou progressif du traitement : étourdissements, nausées, céphalées, paresthésies, fatigue, vomissements, irritabilité, cauchemars, insomnie, diarrhées, anxiété, hyperhidrose, vertiges, somnolence et myalgie. Même si ces effets étaient en général autolimitatifs, certains étaient graves. (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : 4.2.1 Arrêt du traitement et 7 Mises en garde et précautions : Dépendance, tolérance et risque d'abus : Arrêt du traitement).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les données des tableaux et du texte qui suivent ne peuvent pas servir à prédire l'incidence d'effets indésirables en pratique médicale courante, parce que les caractéristiques des patients et d'autres facteurs sont différents de ceux dans les essais cliniques. De même, les fréquences mentionnées ne

peuvent pas être comparées aux données recueillies dans des études cliniques mettant en jeu des traitements, des usages ou des chercheurs différents. Les données présentées ci-dessous aident le professionnel de la santé prescripteur à estimer la part relative des facteurs médicamenteux ou autres à l'incidence des effets indésirables dans la population étudiée.

Effets indésirables survenus chez les sujets sous capsules de duloxétine à libération retardée dans les essais contrôlés par placebo sur le trouble dépressif majeur (TDM)

Le tableau 2 énumère les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez 2 % ou plus des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée pendant la phase aiguë du TDM dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo et dont l'incidence était supérieure à celle avec le placebo. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent chez les patients atteints de TDM et traités par capsules de duloxétine à libération retardée (incidence de 5 % ou plus, et au moins le double de l'incidence notée chez les patients sous placebo) étaient : nausées, sécheresse de la bouche, constipation, diminution de l'appétit, fatigue, somnolence et sudation. La terminologie MedDRA a servi à classer les effets indésirables signalés.

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables liés au traitement survenu lors de la phase aiguë du TDM dans le cadre d'essais contrôlés par placebo[1]

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
	Placebo (n = 777)	Capsules de duloxétine à libération retardée (n = 1 139)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	7	20
Sécheresse de la bouche	6	15
Constipation	4	11
Diarrhée	6	8
Vomissements	3	5
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit[2]	2	8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	4	8
Investigations		
Perte de poids	1	2
Affections du système nerveux	5	9

Étourdissements	3	7
Somnolence	1	3
Tremblements		
Affections de la peau et du tissu sous cutané	2	6
Sudation accrue		
Affections vasculaires	1	2
Bouffées de chaleur		
Affections oculaires	1	4
Vue brouillée		
Affections psychiatriques	2	3
Anxiété	6	11
Insomnie[3]	1	3
Perte de libido	1	3
Anorgasmie		
Affections des organes de reproduction et du sein	1	4
Dysfonction érectile[4,5]	1	3
Retard d'éjaculation[4]	1	3
Dysfonction éjaculatoire[4,5]		

[1] Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée et plus souvent que chez les patients recevant le placebo. Les effets suivants, signalés par au moins 2 % des patients traités par les capsules de duloxétine à libération retardée pour un TDM, ont eu une incidence inférieure ou égale à celle dans le groupe placebo : douleur abdominale haute, palpitations, dyspepsie, dorsalgie, arthralgie, céphalées, pharyngite, toux, nasopharyngite et infections des voies respiratoires supérieures.

[2] Ce terme comprend l'anorexie.

[3]Ce terme comprend l'insomnie du milieu de la nuit.

[4]Chez les hommes seulement.

[5]Ce terme comprend les troubles d'éjaculation et l'impossibilité d'éjaculer.

Les effets indésirables constatés chez les hommes et les femmes étaient généralement similaires sauf pour ce qui est des effets sur les fonctions sexuelles (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques : Dysfonction sexuelle). Les études cliniques sur capsules de duloxétine à libération retardée n'ont pas évoqué de différence entre les personnes de plus 65 ans et de moins de 65 ans quant aux effets indésirables. Il y avait trop peu de patients autres que de race blanche dans l'étude pour déterminer si ces patients réagissent différemment des patients de race blanche.

Le tableau 3 énumère les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez 2 % ou plus des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée dans le cadre d'une étude de longue durée sur le maintien des effets chez les patients atteints d'un TDM. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent chez les patients atteints de TDM et traités par capsules de duloxétine à libération retardée (incidence de 5 % ou plus) au cours de la phase d'entretien à double insu étaient :

dorsalgies, céphalées, nasopharyngite et fatigue.

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables liés au traitement survenu lors d'une étude de longue durée sur le maintien des effets chez des patients atteints d'un TDM

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet			
	Phase de courte durée	Phase de continuation	Phase d'entretien	
	Capsules de duloxétine à libération retardée (n = 514)	Capsules de duloxétine à libération retardée (n = 413)	Placebo (n = 142)	Capsules de duloxétine à libération retardée (n = 146)
Affections cardiaques				
Palpitations	1	<1	1	3
Angine de poitrine	0	0	<1	2
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	3	1	3	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	29	1	5	4
Sécheresse de la bouche	15	3	<1	3
Constipation	9	3	0	0
Diarrhée	7	4	3	1
Vomissements	5	1	1	1
Douleurs abdominales hautes	3	2	1	3
Douleurs abdominales	2	1	1	2
Dyspepsie	1	1	2	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	12	2	3	6
Œdème périphérique	<1	<1	2	2

Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité	<1	<1	0	2
Infections et infestations				
Nasopharyngite	3	6	8	6
Grippe	1	3	8	3
Bronchite	<1	2	3	3
Investigations				
Gain de poids	<1	2	0	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	5	<1	0	0
Anorexie	4	0	<1	<1
Diabète sucré	0	<1	<1	2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgies	2	5	5	9
Arthralgie	<1	2	<1	4
Douleur musculosquelettique	<1	2	<1	2
Douleurs aux extrémités	<1	1	2	3
Affections du système nerveux				
Céphalées	15	9	8	9
Étourdissements	8	2	6	3
Tremblements	4	0	0	0
Somnolence	3	<1	0	0
Syndrome cervico-brachial	0	<1	0	2
Affections psychiatriques	5	3	6	5
Insomnie	3	1	<1	0
Baisse de la libido	3	<1	1	<1
Agitation	<1	<1	1	2

Dépression				
Affections du rein et des voies urinaires				
Pollakiurie	2	<1	1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Hyperhidrose	15	6	1	5

Effets indésirables survenus chez les sujets sous capsules de duloxétine à libération retardée dans les essais contrôlés par placebo sur le trouble d'anxiété généralisée (TAG)

Le tableau 4 énumère les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez au moins 2 % des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée pendant la phase aiguë du TAG dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo. Ces effets étaient plus fréquents, avec une incidence supérieure au placebo. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent chez les patients atteints de TAG et traités par capsules de duloxétine à libération retardée (incidence de 5 % ou plus, et au moins le double de l'incidence notée chez les patients sous placebo) étaient : nausées, étourdissements, sécheresse de la bouche, fatigue, constipation, somnolence et sudation.

Tableau 4 : Incidence des effets indésirables liés au traitement lors de la phase aiguë du TAG dans le cadre d'essais contrôlés par placebo[1]

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
	Placebo (n = 665)	Capsules de duloxétine à libération retardée (n = 910)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	10	34
Sécheresse de la bouche	4	12
Constipation	4	10
Diarrhée	6	8
Vomissements	3	5
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit[2]	1	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	4	11
Investigations		
Perte de poids	1	4

Affections du système nerveux		
Étourdissements	8	14
Somnolence	2	8
Tremblements	1	4
Affections de la peau et du tissu sous cutané		
Hyperhidrose	2	7
Affections vasculaires		
Bouffées de chaleur	1	2
Affections oculaires		
Vue brouillée	1	4
Affections psychiatriques		
Anxiété	1	2
Insomnie[3]	4	8
Perte de libido	1	5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Bâillements	0	3
Affections des organes de reproduction et du sein		
Dysfonction érectile[4,5]	0	2

[1] Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée et plus souvent que par les patients recevant le placebo.
[2] Ce terme comprend l'anorexie.
[3] Ce terme comprend l'insomnie du milieu de la nuit.
[4] Chez les hommes seulement.
[5] Ce terme comprend les troubles d'éjaculation et l'impossibilité d'éjaculer.

Effets indésirables liés à la dose pour le TAG

Le taux d'incidence des effets indésirables observés chez les patients recevant 120 mg de duloxétine par jour était de 5 % ou plus et environ 2 fois le taux d'incidence constaté chez les patients recevant 60 mg de duloxétine par jour (hyperhidrose [15,3 % par rapport à 8,3 %], diarrhée [7,6 % par rapport à 3,0 %] et vomissements [6,5 % par rapport à 3,0 %]).

Effets indésirables survenus chez les sujets sous capsules de duloxétine à libération retardée lors d'essais contrôlés par placebo sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique :

Le tableau 5 énumère les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez 2 % ou plus des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée pendant la phase aiguë (12 semaines) de la NDP dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo (doses de 20 à 120 mg par jour) et dont

l'incidence était supérieure à celle avec le placebo. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent chez les patients atteints de NDP et traités par capsules de duloxétine à libération retardée (incidence de 5 % ou plus, et au moins le double de l'incidence notée chez les patients sous placebo) étaient : nausées, constipation, sécheresse de la bouche, vomissements, fatigue, diminution de l'appétit, somnolence, dysfonction érectile et hyperhidrose. La terminologie MedDRA a servi à classer les effets indésirables signalés.

Tableau 5 : Incidence des effets indésirables liés au traitement survenu lors de la phase aiguë de la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique dans le cadre des essais contrôlés par placebo[1]

	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet			
Classification par système et organe / effet indésirable	**Capsules de duloxétine à libération retardée 60 QD N=344**	**Capsules de duloxétine à libération retardée 60 BID N=341**	**Capsules de duloxétine à libération retardée Total* N=800**	**PLACEBO N=339**
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	24	27	24	9
Diarrhée	11	7	10	7
Constipation	8	12	9	2
Sécheresse de la bouche	6	10	8	3
Vomissements	5	6	6	3
Dyspepsia[2]	4	4	4	2
Troubles généraux et complications au point d'administration				
Fatigue[3]	12	16	12	6
Douleurs abdominales[4]	5	2	4	2
Infections et infestations				
Nasopharyngite	5	7	6	5
Grippe[5]	3	2	3	3
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit[6]	7	14	10	1
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Dorsalgies	5	2	4	3
Spasmes musculaires	3	3	3	2
Troubles du système nerveux				
Somnolence[7]	17	21	17	5
Céphalées	12	11	12	9
Étourdissements	11	13	11	6
Paresthésie[8]	2	2	2	1
Troubles psychiatriques				
Insomnie[9]	8	10	9	5
Agitation[10]	3	3	3	1
Troubles rénaux et urinaires				
Pollakiurie	1	3	2	1
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires				
Dysfonction érectile[11]	2	8	5	0

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet			
	Capsules de duloxétine à libération retardée 60 QD N=344	Capsules de duloxétine à libération retardée 60 BID N=341	Capsules de duloxétine à libération retardée Total* N=800	PLACEBO N=339
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux[12]	3	4	4	4
Douleurs pharyngolaryngées	1	4	3	2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Sudation accrue	8	10	9	2

* Comprend toutes les doses administrées dans les études sur la NDP (c.-à-d. 20 mg par jour, 60 mg par jour et 60 mg deux fois par jour).
[1] Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée et plus souvent que par les patients recevant le placebo. Les effets suivants, signalés par au moins 2 % des patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée pour une NDP, ont eu une incidence inférieure ou égale à celle avec le placebo : douleurs aux membres, infection des voies respiratoires supérieures, arthralgie, toux, grippe, prurit, douleurs musculosquelettiques (comprend les myalgies et les cervicalgies) et œdème périphérique.
[2] Ce terme comprend les malaises gastriques.
[3] Comprend également l'asthénie.
[4] Comprend les douleurs abdominales hautes, les douleurs abdominales basses, la sensibilité abdominale, les malaises au niveau de l'abdomen et les douleurs gastro-intestinales.
[5] 2,8 % des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée, 2,7 % des patients sous placebo.
[6] Comprend l'anorexie.
[7] Comprend l'hypersomnie et la sédation.
[8] Comprend l'hypo-esthésie, l'hypo-esthésie faciale et la paresthésie orale.
[9] Comprend aussi l'insomnie du milieu de la nuit, les réveils matinaux précoces et l'insomnie d'endormissement.
[10] Comprend également la sensation d'agitation, la nervosité, la fébrilité, la tension et l'agitation psychomotrice.
[11] Chez les hommes seulement (capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j n = 201; capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j. n = 190; total de patients sous capsules de duloxétine à libération retardée, N = 466; placebo, N = 181).
[12] 3,9 % des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée, 3,8 % des patients sous placebo.

Effets indésirables survenus chez les sujets sous capsules de duloxétine à libération retardée dans les essais contrôlés par placebo sur la fibromyalgie

Le tableau 6 énumère les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez 2 % ou plus des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée pendant les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur la fibromyalgie. Ces effets étaient plus fréquents chez les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée que chez les patients sous placebo. Les effets indésirables qui ont eu une incidence supérieure à 5 % dans le groupe sous capsules de duloxétine à libération retardée et qui étaient plus fréquents chez les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée que chez les patients sous placebo étaient : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, insomnie, fatigue, constipation, diarrhées, étourdissements, somnolence, hyperhidrose et diminution de l'appétit.

Tableau 6 : Incidence des effets indésirables liés au traitement survenu dans le cadre des essais contrôlés par placebo portant sur la fibromyalgie*

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
	Placebo (N=535)	Capsules de duloxétine à libération retardée (N=876)
Troubles cardiaques		
Palpitations	2	2
Troubles oculaires		
Vue brouillée	1	2
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	11	29
Sécheresse de la bouche	5	18
Constipation	4	15
Diarrhée	8	12
Dyspepsie	3	5
Troubles d'ordre général et complications au point d'administration		
Fatigue[a]	8	15
Troubles du système immunitaire		
Allergie saisonnière	2	3
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires	6	7
Infection urinaire	3	3
Grippe	2	2
Gastroentérite virale	2	2
Examens		
Gain de poids	1	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit[b]	2	11
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique	4	5
Spasmes musculaires	3	4
Troubles du système nerveux		
Céphalées	12	20
Étourdissements	7	11
Somnolence[c]	3	11
Tremblements	1	4
Paresthésie	4	4
Migraine	3	3
Dysgueusie	1	3
Troubles psychiatriques		

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
	Placebo (N=535)	Capsules de duloxétine à libération retardée (N=876)
Insomnie[d]	10	16
Agitation[e]	2	6
Trouble du sommeil	2	3
Rêves anormaux[f]	1	3
Orgasme anormal[g]	<1	3
Perte de libido[h]	<1	2
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Trouble d'éjaculation[1, i]	0	4
Trouble du pénis[1]	0	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	3	4
Douleurs pharyngolaryngées	3	3
Troubles de la peau et des tissus sous cutanés		
Hyperhidrose	1	7
Éruption cutanée	2	4
Prurit	2	3
Troubles vasculaires		
Bouffée de chaleur	2	3

[*] Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée et plus souvent que par les patients recevant le placebo. Les effets suivants, signalés par au moins 2 % des patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée pour la fibromyalgie, avaient une incidence inférieure ou égale à celle dans le groupe placebo : nasopharyngite, dorsalgie, sinusite, anxiété, arthralgie, dépression, douleurs aux extrémités, vomissements, douleurs, douleur abdominale, bronchite, douleur abdominale haute.

[1] Hommes uniquement (n = 46 patients sous duloxétine par rapport à 26 patients sous placebo)

[a]Comprend également l'asthénie.

[b]Comprend également l'anorexie.

[c]Comprend également l'hypersomnie et la sédation.

[d]Comprend aussi l'insomnie du milieu de la nuit, les réveils matinaux précoces et l'insomnie d'endormissement.

[e]Comprend également la sensation d'agitation, la nervosité, la fébrilité, la tension et l'agitation psychomotrice.

[f]Comprend également les cauchemars.

[g]Comprend également l'anorgasmie.

[h]Comprend également la perte de libido.

[i]Comprend également l'impossibilité d'éjaculer et la dysfonction éjaculatoire.

Effets indésirables liés à la dose pour la fibromyalgie

Dans une étude portant sur la fibromyalgie, les effets indésirables les plus courants signalés dans le groupe sous 120 mg une fois par jour qui sont survenus à une incidence supérieure ou égale à 5 % et environ 2 fois le taux d'incidence constaté chez les patients recevant 60 mg de duloxétine par jour

étaient : la constipation (21,1 % par rapport à 10 %; *p* = 0,01) et la somnolence (15 % par rapport à 7,3 %; *p* = 0,043).

Dans une autre étude portant sur la fibromyalgie, la somnolence est apparue comme l'effet indésirable le plus fréquent, survenant dans le groupe sous duloxétine à 60 mg 2 f.p.j. à un taux d'incidence supérieur ou égal à 5 % et environ 2 fois le taux d'incidence constaté chez les patients recevant 60 mg de duloxétine par jour (12,1 % par rapport à 5,1 %; *p* = 0,064).

Effets indésirables survenus chez les sujets sous capsules de duloxétine à libération retardée dans les essais contrôlés par placebo sur la lombalgie chronique

Le tableau 7 énumère les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez 2 % ou plus des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée pendant les essais cliniques contrôlés par placebo portant sur la lombalgie chronique. Ces effets étaient plus fréquents chez les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée que chez les patients sous placebo. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent chez les patients atteints de lombalgie chronique et traités par capsules de duloxétine à libération retardée (incidence de 5 % ou plus, et au moins le double de l'incidence notée chez les patients sous placebo) comprenaient : nausées, insomnie, somnolence, constipation, sécheresse de la bouche, fatigue, et étourdissements.

Tableau 7 : Incidence des effets indésirables liés au traitement survenu dans les essais contrôlés par placebo sur la lombalgie chronique*

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
	Placebo (N=441)	Capsules de duloxétine à libération retardée (N=600)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	3	16
Sécheresse de la bouche	2	9
Constipation	2	7
Diarrhée	4	6
Douleurs abdominales[1]	2	3
Flatulences	-	-
Troubles généraux et complications au point d'administration		
Fatigue (y compris l'asthénie)	1	6
Infections et infestations		
Grippe	3	4
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit (y compris l'anorexie)	<1	4
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique (y compris les myalgies et les cervicalgies)	2	3

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet	
	Placebo (N=441)	Capsules de duloxétine à libération retardée (N=600)
Troubles du système nerveux		
Somnolence (y compris l'hypersomnie et la sédation)	1	8
Étourdissements	2	6
Céphalées	-	-
Troubles psychiatriques		
Insomnie[2]	4	8
Baisse de la libido (y compris pertelibido)	1	3
Troubles de la peau et des tissussous-cutanés		
Hyperhidrose	1	3

*Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée et plus souvent que par les patients recevant le placebo. Les effets suivants, signalés par au moins 2 % des patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée pour la lombalgie chronique, ont eu une incidence inférieure ou égale à celle dans le groupe placebo : arthralgie et nasopharyngite.

[1] Comprend également les douleurs abdominales hautes, les malaises au niveau de l'abdomen et les douleurs gastro-intestinales.

[2] Comprend également l'insomnie d'endormissement, l'insomnie du milieu de la nuit et l'insomnie du matin.

Effets indésirables survenus chez les sujets sous capsules de duloxétine à libération retardée dans les essais contrôlés par placebo sur l'arthrose

Le tableau 8 énumère les effets indésirables liés au traitement qui sont survenus chez 2 % ou plus des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée pendant trois essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'arthrose (durée du traitement = 10 à 13 semaines). Ces effets étaient plus fréquents chez les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée que chez les patients sous placebo. Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent chez les patients atteints d'arthrose et traités par capsules de duloxétine à libération retardée (incidence de 5 % ou plus, et au moins le double de l'incidence notée chez les patients sous placebo) étaient : nausées, constipation, sécheresse de la bouche, diarrhées, douleurs abdominales, fatigue, étourdissements, insomnie, diminution de l'appétit et dysfonction érectile.

Tableau 8 : Effets indésirables liés au traitement survenu dans les essais cliniques chez des patients souffrant de douleur associée à l'arthrose du genou

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables	
	Placebo (N = 508)	Capsules de duloxétine à libération retardée (N = 503)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	3	12

Classification par système et organe / effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables	
	Placebo (N = 508)	Capsules de duloxétine à libération retardée (N = 503)
Constipation	2	7
Sécheresse de la bouche	2	7
Diarrhée	3	6
Douleurs abdominales[a]	1	5
Vomissements	1	2
Flatulences	<1	2
Troubles généraux et complications au point d'administration		
Fatigue [b]	1	7
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	2	5
Somnolence[c]	3	5
Céphalées	3	5
Troubles psychiatriques		
Insomnie[d]	2	5
Baisse de libido	<1	2
Troubles du métabolisme et de lanutrition		
Diminution de l'appétit	<1	5
Troubles de la peau et des tissussous-cutanés		
Hyperhidrose	<1	4
Troubles de l'appareil locomoteuret du tissu conjonctif		
Arthralgie	2	2
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes Mammaires Dysfonction		
Dysfonction érectile[f]	1	5
Trouble d'éjaculation[e,f]	0	3

[a.] Comprend également les malaises au niveau de l'abdomen, les douleurs abdominales basses, les douleurs abdominales hautes, la sensibilité abdominale et les douleurs gastro-intestinales.
[b.] Comprend également l'asthénie.
[c.] Comprend également l'hypersomnie et la sédation.
[d.] Comprend également l'insomnie d'endormissement, l'insomnie du milieu de la nuit et l'insomnie du matin.
[e.] Comprend également l'impossibilité d'éjaculer.
[f.] Chez les hommes seulement (N = 173, placebo; N = 192, duloxétine).

Autres effets indésirables

Retard de la miction : Capsules de duloxétine à libération retardée appartient à une classe de médicaments qui influent sur la résistance urétrale au cours des phases de remplissage vésical. Des cas de retard de miction et de rétention urinaire ont été signalés spontanément après la commercialisation. Dans certains cas de rétention urinaire associés au traitement par capsules de duloxétine à libération retardée, l'hospitalisation ou un cathétérisme ont été nécessaires. Si un retard de la miction apparaît durant un traitement par capsules de duloxétine à libération retardée, on doit envisager la possibilité qu'il soit causé par ce médicament. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doivent aussi être envisagés (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonction rénale; Retard de la miction et rétention urinaire).

Saignements gastro-intestinaux *:* Au cours des essais cliniques contrôlés par placebo pour toutes les indications, une hémorragie gastro-intestinale a été signalée chez 0,23 % des patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée contre 0,15 % des patients sous placebo (p = 0,198). Le terme hémorragie gastro-intestinale est un composite qui regroupe l'hémorragie diarrhéique, l'hémorragie gastro-intestinale basse, l'hématémèse, l'émission de selles sanglantes, l'hémorragie hémorroïdale, le méléna, la rectorragie et l'hémorragie ulcéreuse. La différence entre les patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée et les patients sous placebo pour ce qui est de la fréquence des hémorragies gastro-intestinales a été statistiquement significative seulement lors des essais contrôlés par placebo sur le trouble dépressif majeur (capsules de duloxétine à libération retardée : 0,3 % [9/3 007 patients], placebo : 0,05 % [1/1 883 patients]; p = 0,031), mais non lors des essais portant sur les autres indications. Durant les essais contrôlés par placebo sur la fibromyalgie, des saignements gastro-intestinaux sont survenus chez 0,44 % (5/1 139) des patients contre 0,12 % (1/802) des patients du groupe placebo; cette différence n'a pas été statistiquement significative (p = 0,328). Des cas de saignements gastro-intestinaux ont aussi été rapportés après la commercialisation (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Changements du bilan biochimique *:* Dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo pour toutes les indications, le traitement par capsules de duloxétine à libération retardée a été associé à une légère augmentation moyenne des taux d'ALT, d'AST, de CPK et de phosphatase alcaline par rapport au départ; des valeurs anormales ont été constatées peu souvent et temporairement pour ces analytes chez les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée comparativement aux patients sous placebo (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique). Au cours des essais cliniques contrôlés par placebo pour toutes les indications, des taux de potassium élevés durant le traitement ont été plus fréquents dans le groupe duloxétine que dans le groupe placebo (2,2 % avec la duloxétine contre 1,6 % avec le placebo, p = 0,016). De plus, l'effet indésirable lié au traitement « Hausse du taux de potassium sanguin », comprenant les termes individuels Hyperkaliémie et Hausse du taux de potassium sanguin, a été signalé plus fréquemment chez les patients sous duloxétine que chez les patients sous placebo (0,11 % avec la duloxétine contre 0,05 % avec le placebo, p = 0,146).

Changements des signes vitaux *:* Dans des essais cliniques contrôlés par placebo, pour toutes les indications approuvées, en ce qui concerne une variation entre le début et la fin de l'étude, le traitement par capsules de duloxétine à libération retardée a été associé à des augmentations moyennes de la tension artérielle systolique de 0,09 mm Hg et de la tension artérielle diastolique de

0,65 mm Hg comparativement à des diminutions moyennes de la tension artérielle systolique de 1,35 mm Hg et de la tension artérielle diastolique de 0,79 mm Hg chez les patients sous placebo.

Des élévations soutenues de la tension systolique ou diastolique ont également été constatées dans les essais contrôlés par placebo. Un patient présentait une élévation de la tension artérielle s'il répondait à l'un des critères d'élévation soutenue de la tension systolique ou de la tension diastolique suivants :

- Une élévation soutenue de la tension systolique est définie comme une valeur ≥ 140 mm Hg avec une augmentation ≥ 10 mm Hg par rapport à la valeur de départ pendant trois visites consécutives.
- Une élévation soutenue de la tension diastolique est définie comme une valeur ≥ 90 mm Hg avec une augmentation ≥ 10 mm Hg par rapport à la valeur de départ pendant trois visites consécutives.

Dans des essais contrôlés par placebo portant sur toutes les indications approuvées, il n'y avait aucune différence significative dans la fréquence d'une hypertension artérielle soutenue (trois visites consécutives).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de traitement dans la fréquence d'abandon en raison de l'hypertension artérielle.

Le traitement par capsules de duloxétine à libération retardée pour toutes les indications approuvées, pour une période allant jusqu'à 26 semaines lors des essais contrôlés par placebo, a été associé à une hausse de la fréquence cardiaque de 1,39 battement par minute (variation moyenne entre le début et la fin de l'étude).

Changements de poids : Capsules de duloxétine à libération retardée a produit un effet minime sur le poids. Dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur le TDM et le TAG, les patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée pendant au plus 9 semaines ont présenté une perte de poids moyenne d'environ 0,5 kg, tandis que les patients recevant le placebo ont connu un gain de poids moyen d'environ 0,35 kg. Cela représente une perte de poids légère, mais significative par comparaison avec les patients sous placebo. Les essais à long terme de 52 semaines ont mis en évidence un gain de poids moyen de 2,4 kg (5,3 lb), mais il n'était pas significatif sur le plan clinique.

Dans les essais sur la NDP, la fibromyalgie, la lombalgie chronique et l'arthrose, les patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée (N = 3 160) pendant au plus 26 semaines ont présenté une perte de poids moyenne d'environ 0,63 kg, tandis que les patients recevant le placebo ont connu un gain de poids moyen d'environ 0,15 kg.

Dans les trois essais cliniques contrôlés par placebo sur la NDP, les patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée pendant au plus 13 semaines ont présenté une perte de poids moyenne de 0,92 kg, tandis que les patients recevant le placebo ont connu un gain de poids moyen de 0,16 kg. Dans les essais à long terme de 52 semaines, la perte de poids moyenne était de 0,35 kg pour les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée.

Dans les essais sur la fibromyalgie, les patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée pendant au plus 26 semaines ont présenté une perte de poids moyenne d'environ 0,4 kg, tandis que les

patients recevant le placebo ont connu un gain de poids moyen d'environ 0,3 kg. Dans une étude à long terme non contrôlée de 60 semaines portant sur la fibromyalgie (comptant 195 patients ayant achevé l'étude), les patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée ont présenté un gain de poids moyen de 0,7 kg.

Dans une étude à long terme de 54 semaines portant sur la lombalgie chronique (phase de traitement de courte durée contrôlée par placebo de 13 semaines et phase de prolongation non contrôlée de 41 semaines), les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée (n = 109) ont connu une perte de poids moyenne de 0,6 kg par rapport à un gain de poids moyen de 0,1 kg chez les patients sous placebo (n = 116) au cours de la phase de traitement de courte durée de l'étude. Dans la phase ouverte, tous les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée (n = 178) ont connu un gain de poids moyen de 0,4 kg.

Régulation de la glycémie : Dans les essais sur la neuropathie diabétique périphérique, le traitement par capsules de duloxétine à libération retardée a détérioré le contrôle glycémique chez certains patients diabétiques. Dans trois essais cliniques sur l'utilisation de capsules de duloxétine à libération retardée dans le traitement de la douleur associée à la NDP, la durée moyenne du diabète était d'environ 12 ans, la glycémie à jeun moyenne au départ était de 9,8 mmol/L (176 mg/dL) et le taux moyen d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) au départ était de 7,8 %. Au cours de la phase aiguë du traitement de 12 semaines de ces études, capsules de duloxétine à libération retardée a été associé à une légère augmentation de la glycémie moyenne à jeun par rapport au placebo. Au cours de la période de prolongation de ces études, qui a duré jusqu'à 52 semaines, la glycémie moyenne à jeun a augmenté de 0,67 mmol/L (12 mg/dL) dans le groupe traité par capsules de duloxétine à libération retardée et a diminué de 0,64 mmol/L (11,5 mg/L) dans le groupe ayant reçu les soins courants, ce qui représentait une différence statistiquement significative. L'HbA_{1c} a augmenté de 0,5 % dans le groupe traité par le chlorhydrate duloxétine et de 0,2 % dans le groupe ayant reçu les soins courants.

Dysfonction sexuelle : Même si des changements de désir, de performance et de satisfaction sexuels sont souvent des manifestations d'un trouble psychiatrique, ils peuvent aussi être des conséquences d'une pharmacothérapie. Il est néanmoins difficile d'estimer de manière fiable l'incidence et la sévérité des effets indésirables sur le désir, la performance et la satisfaction sexuels, en partie parce que les patients et les professionnels de la santé peuvent hésiter à en discuter.

Le tableau 9 énumère les effets indésirables sexuels qui ont été rapportés spontanément par au moins 2 % des hommes ou femmes qui prenaient les capsules de duloxétine à libération retardée durant les essais contrôlés par placebo sur le TDM.

Tableau 9 : Incidence des effets indésirables de nature sexuelle liés au traitement survenu durant les essais contrôlés par placebo sur le TDM[1]

Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet			
	% d'hommes		% de femmes	
	Capsules de duloxétine à libération retardée (n = 378)	Placebo (n = 247)	Capsules de duloxétine à libération retardée (n = 761)	Placebo (n =530)
Orgasme anormal[2]	4	1	2	0
Dysfonction éjaculatoire[3]	3	1	S.O.	S.O.
Perte de libido	6	2	1	0
Dysfonction érectile	4	1	S.O.	S.O.
Retard d'éjaculation	3	1	S.O.	S.O.

[1]Effets signalés par au moins 2 % des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée et plus souvent que par les patients recevant le placebo.
[2]Ce terme comprend l'anorgasmie.
[3]Ce terme comprend les troubles d'éjaculation et l'impossibilité d'éjaculer.
S.O. = Sans objet

Les tableaux ci-dessus portant sur le trouble d'anxiété généralisée, la neuropathie diabétique périphérique, la fibromyalgie, la lombalgie chronique et l'arthrose énumèrent les effets indésirables liés au traitement (EILT) de type dysfonction sexuelle qui sont survenus chez 2 % ou plus des patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée et plus fréquemment que chez les patients sous placebo dans les essais contrôlés par placebo portant sur d'autres indications.

Les prescripteurs doivent régulièrement demander aux patients s'ils présentent des effets indésirables d'ordre sexuel pendant le traitement par capsules de duloxétine à libération retardée.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Autres effets indésirables observés pendant l'analyse des données de l'essai clinique avant et après commercialisation de la duloxétine

La liste suivante indique les effets indésirables survenant pendant le traitement qui ont été signalés par les patients traités par la duloxétine lors d'essais cliniques. Dans des essais cliniques, pour toutes les indications, 34 756 patients ont été traités par la duloxétine. Parmi ces derniers, 26,9 % (9 337) ont pris de la duloxétine pendant au moins 6 mois, et 12,4 % (4 317) pendant au moins un an. La liste suivante n'a pas pour but d'inclure les effets (1) qui figurent déjà dans des tableaux précédents ou ailleurs dans la monographie, (2) qui n'étaient pas liés directement à la prise du médicament, (3) qui étaient tellement généraux qu'ils n'étaient pas pertinents, (4) qui n'étaient pas considérés comme ayant des répercussions cliniques significatives ou (5) qui avaient lieu à une fréquence inférieure ou égale à celle

d’un placebo.

Les effets sont classés par système du corps humain selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont ceux qui touchent au moins 1 patient sur 100; les effets indésirables peu fréquents sont ceux qui touchent entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1 000; les effets rares sont ceux qui touchent moins d’un patient sur 1 000.

Affections cardiaques — *Fréquents :* palpitations; *peu fréquents :* infarctus du myocarde, tachycardie.

Affections de l’oreille et du labyrinthe — *Fréquents :* vertiges; *peu fréquents :* douleurs à l’oreille, acouphène.

Affections endocriniennes — *Rare :* hypothyroïdie.

Affections oculaires — *Peu fréquents :* diplopie, déficience visuelle, mydriase, sécheresse oculaire.

Affections gastro-intestinales — *Fréquents :* flatulences; *peu fréquents :* éructation, gastrite, halitose, gastroentérite; *Rares :* ulcère gastrique, méléna, stomatite.

Troubles généraux et anomalies au site d’administration — *Fréquents :* frissons (y compris raideurs); *peu fréquents :* chutes (les chutes étaient plus courantes chez les patients âgés de 65 ans et plus), sentiment d’être anormal, avoir chaud ou froid, malaise, soif, dysphagie; *rares :* troubles ambulatoires.

Infections et infestations — *Peu fréquent :* laryngite.

Investigations — *Peu fréquents :* prise de poids, augmentation du cholestérol sanguin.

Troubles du métabolisme et de la nutrition — *Peu fréquents :* déshydratation, hyperlipidémie; *rare :* dyslipidémie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif — *Fréquents :* douleurs musculosquelettiques; *peu fréquents :* dureté musculaire (y compris raideur musculosquelettique), secousses musculaires.

Affections du système nerveux — *Fréquents :* dysgueusie, léthargie, paresthésie/hypo-esthésie; *peu fréquents :* troubles de l’attention, dyskinésie, myoclonie, sommeil de mauvaise qualité; *rare :* dysarthrie.

Affections psychiatriques — *Fréquents :* rêves anormaux (y compris cauchemars), troubles du sommeil; *peu fréquents :* apathie, bruxisme, désorientation (y compris état de confusion), irritabilité, sautes d’humeur, tentative de suicide; *rare :* décès par suicide.

Affections du rein et des voies urinaires — *Fréquent :* pollakiurie; *peu fréquents :* dysurie, besoin impérieux d’uriner, nycturie, polyurie, diminution du débit urinaire; *rare :* odeur anormale de l’urine.

Affections des organes de reproduction et du sein — *Fréquents :* anorgasmie/orgasme anormal; *peu fréquents :* symptômes de ménopause, dysfonction sexuelle, douleurs testiculaires; *rares :* troubles menstruels.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales — *Fréquent :* douleur oropharyngée; *peu fréquents :* gorge serrée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané — *Peu fréquents :* sueurs froides, dermatite, tendance accrue à avoir des bleus, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilisation; *rare* : ecchymose.

Affections vasculaires — *Fréquents :* bouffées vasomotrices (y compris bouffées de chaleur); *peu fréquents :* froideur périphérique, hypotension orthostatique.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Changements à l'électrocardiogramme *:* Des électrocardiogrammes (ECG) ont été obtenus chez des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée et des patients sous placebo dans le cadre d'essais cliniques portant sur toutes les indications. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée relativement aux intervalles Q-T corrigé, Q-T, PR et QRS entre les patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée et ceux qui ont reçu un placebo. Il n'y avait aucune différence cliniquement significative entre capsules de duloxétine à libération retardée et le placebo pour ce qui est des élévations de l'espace Q-TcF.

De plus, une étude de pharmacologie clinique a été effectuée afin d'établir l'innocuité de la duloxétine à la posologie maximale tolérée (200 mg 2 f.p.j.) et de mesurer l'intervalle Q-T. À des doses allant jusqu'à 200 mg 2 f.p.j. l'intervalle Q-T n'était pas allongé (voir 10.2 Pharmacodynamie : Étude d'électrophysiologie cardiaque).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Depuis la première approbation de capsules de duloxétine à libération retardée le 3 août 2004 jusqu'au 31 juillet 2013, on estime que 63,8 millions de patients ont été traités par les capsules de duloxétine à libération retardée dans le monde entier, ce qui représente plus de 23,8 millions de patients-années de traitement.

Effets hépatiques : Un programme de pharmacovigilance a permis de trouver des rapports d'atteinte hépatique, y compris des rapports d'atteinte hépatocellulaire, purement cholestatique ou mixte, allant de légères élévations des valeurs de laboratoire à des signes et symptômes cliniques plus graves d'une atteinte hépatique. Des cas isolés d'insuffisance hépatique, parfois mortelle, ont été signalés. Dans la majorité des cas, le patient présentait ou avait présenté des facteurs de risque, médicaux ou autres, d'atteinte hépatique comme l'abus d'alcool, une hépatite ou l'exposition à des médicaments hépatotoxiques. On ignore donc dans quelle mesure la duloxétine a contribué aux atteintes hépatiques signalées (voir 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Hyponatrémie : L'hyponatrémie peut survenir à la suite d'un traitement par un ISRS ou par un IRSN, y compris les capsules de duloxétine à libération retardée. Dans de nombreux cas, elle semble être due au syndrome d'antidiurèse inappropriée. Des cas d'hyponatrémie avec une natrémie inférieure à 110 mmol/L ont été signalés et semblaient être réversibles à l'arrêt du traitement par capsules de duloxétine

à libération retardée. Le risque de présenter une hyponatrémie avec les ISRS et les IRSN peut être plus important chez les personnes âgées. De même, les patients sous diurétiques ou présentant par ailleurs une déplétion volumique sont également plus à risque. L'abandon du traitement par capsules de duloxétine à libération retardée doit être envisagé chez les patients atteints d'hyponatrémie symptomatique et une intervention médicale appropriée doit être instaurée.

Les signes et symptômes de l'hyponatrémie comprennent les céphalées, les difficultés de concentration, l'altération de la mémoire, la confusion, la faiblesse ou le manque de stabilité pouvant entraîner des chutes. Des cas d'hyponatrémie plus grave ou plus aiguë ont été associés à des hallucinations, des syncopes, des crises convulsives, des comas, des arrêts respiratoires, voire à des décès (voir 7 Mises en garde et précautions : Fonction rénale).

Saignements gastro-intestinaux : De très rares cas de saignements gastro-intestinaux ont été signalés après la commercialisation (Tableau 10) (voir également 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques : Autres effets indésirables, Saignements gastro-intestinaux).

Réactions dermatologiques graves : Chez les patients traités par les capsules de duloxétine à libération retardée, on a signalé des cas très rares de réactions cutanées graves après la commercialisation, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polyforme (voir 7 Mises en garde et précautions : Appareil cutané). On estime que le taux de signalement après la commercialisation est généralement une sous-estimation attribuable à une sous-déclaration. Dans certains cas, un rapport de causalité avec capsules de duloxétine à libération retardée n'a pas pu être établi. Les patients doivent cesser de prendre capsules de duloxétine à libération retardée si une éruption cutanée se développe, puis communiquer avec leur professionnel de la santé pour obtenir une évaluation et des conseils.

Pancréatite aiguë : Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés avec les ISRS et les IRSN, y compris avec la duloxétine. Bien que la présence de facteurs de confusion n'ait pas permis d'établir un lien de causalité, la possibilité que la duloxétine ait joué un rôle ne peut être exclue.

Le Tableau 10 a été établi à partir des déclarations spontanées d'effets indésirables après la commercialisation. Les pourcentages donnés sont calculés en divisant le nombre d'occurrences d'effets indésirables signalés à la compagnie par le nombre estimé de patients exposés au médicament pour la même période. La relation de cause à effet entre capsules de duloxétine à libération retardée et l'apparition de ces effets indésirables n'a pas été clairement établie.

Tableau 10 : Déclarations spontanées d'effets indésirables dus aux capsules de duloxétine à libération retardée après la commercialisation, toutes indications confondues

Effet indésirable	Fréquence			
	Fréquents ≥1 %	**Peu fréquents < 1 % et ≥ 00,1 %**	**Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %**	**Très rares < 0,01 %**
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombocytopénie				X
Affections cardiaques				
Arythmie supraventriculaire				X
Exacerbation de l'insuffisance cardiaque				X
Myocardiopathie				X
Affections de l'oreille et du labyrinthe				X
Acouphène sur abandon du traitement				
Affections endocriniennes				X
Syndrome d'antidiurèse inappropriée				
Affections oculaires				X
Glaucome				
Affections gastro-intestinales				
Saignements gastro-intestinaux				X
Rectorragies			X	
Colite microscopique				X
Affections hépatobiliaires				
Hépatite				X
Ictère				X
Affections du système immunitaire				
Réactions anaphylactiques				X
Hypersensibilité				X
Investigations				
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT)				X X

Augmentation du taux de phosphatase alcaline Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase Augmentation du taux de bilirubine				X X
Troubles du métabolisme et de la nutrition Hyponatrémie Hyperglycémie (signalée en particulier chez les patients diabétiques)				X X
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif Spasmes musculaires Trismus				X X
Affections du système nerveux Troubles extrapyramidaux Paresthésies (y compris des sensations de choc électrique) dès l'abandon du traitement Syndrome des jambes sans repos Syndrome sérotoninergique Crises convulsives Convulsions sur abandon du traitement				X X X X X X
Affections psychiatriques Hallucinations Manies Comportement agressif et coléreux (en particulier au début du traitement ou après l'arrêt du traitement)			X	 X X
Affections du rein et des voies urinaires Rétention urinaire			X	
Affections des organes de reproduction et du sein Galactorrhée Saignements gynécologiques Hyperprolactinémie Douleurs testiculaires				X X X X

Affections de la peau et du tissu sous-cutané Éruption cutanée Alopécie Œdème de Quincke Contusion Vascularite cutanée (parfois associée à une atteinte générale) Ecchymoses Érythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) Urticaire			X	 X X X X X X X X
Affections vasculaires Hypotension orthostatique (en particulier en début de traitement) Syncope (en particulier en début de traitement) Crise hypertensive				X X X

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase :** Voir 2 Contre-indications et 9.4 Interactions médicament-médicament
- **Thioridazine :** Voir 2 Contre-indications et 9.4 Interactions médicament-médicament
- **Inhibiteurs puissants du CYP1A2 :** Voir 2 Contre-indications et 9.4 Interactions médicament-médicament

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les patients doivent être avertis d'informer leurs professionnels de la santé s'ils prennent ou ont l'intention de prendre tout médicament d'ordonnance ou en vente libre.

Le CYP1A2 et le CYP2D6 sont responsables du métabolisme de la duloxétine.

L'utilisation d'Auro-Duloxetine en association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (p. ex. fluvoxamine) ou certains antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine ou énoxacine) est contre-indiquée (voir 2 Contre-indications). La prudence est de mise lorsqu'Auro-Duloxetine est

administré en association avec des inhibiteurs du CYP2D6 (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

La duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Il faut faire preuve de prudence quand on administre Auro-Duloxetine avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP2D6 ou dont l'index thérapeutique est étroit comme les antiarythmisants (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

La duloxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 90 %). L'administration d'Auro-Duloxetine avec un autre médicament à forte liaison protéique risque d'augmenter les concentrations des fractions libres de l'un ou l'autre des médicaments (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

L'administration concomitante d'autres médicaments à activité sérotoninergique (p. ex. les IRSN, les ISRS, les triptans ou le tramadol) peut entraîner un syndrome sérotoninergique (voir 7 Mises en garde et précautions : Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques et 9.4 Interactions médicament-médicament.

La prudence est de mise quand d'Auro-Duloxetine est administré en même temps que d'autres médicaments ou substances à action centrale, surtout si le mode d'action est similaire, y compris l'alcool (voir 9.3 Interactions médicament-comportement et 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.3 Interactions médicament-comportement

Tabagisme *:* Même si la biodisponibilité de la duloxétine semble être plus faible d'environ 34 % chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, un ajustement posologique n'est pas systématiquement recommandé.

Alcool *:* Même si la duloxétine ne rehausse pas l'altération des facultés mentales et motrices causée par l'alcool, la prise concomitante de la duloxétine et d'une quantité substantielle d'alcool n'est pas recommandée.

Selon la base de données des essais cliniques duloxétine capsules à libération retardée, trois patients traités par duloxétine capsules à libération retardée ont présenté une atteinte hépatique se traduisant par des élévations de l'ALT et de la bilirubine totale avec des signes de cholostase. Chacun de ces patients consommait une quantité substantielle d'éthanol, ce qui aurait pu contribuer aux anomalies observées (voir 7 Mise en garde et précautions : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets possibles d'autres médicaments sur la duloxétine

Inhibiteurs du CYP1A2 *:* Lorsque la duloxétine à 60 mg a été coadministrée avec de la fluvoxamine à 100 mg (un inhibiteur puissant du CYP1A2) à des sujets masculins (n = 14), l'ASC de la duloxétine a été multipliée par 6 environ, la C_{max} a été multipliée par 2,5 environ et la demi-vie de la duloxétine a été multipliée par 3 environ. L'utilisation d'Auro-Duloxetine en association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (p. ex. fluvoxamine) et certains antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. ciprofloxacine

ou énoxacine) est contre-indiquée (voir 2 Contre-indications).

Inhibiteurs du CYP2D6 : Comme le CYP2D6 intervient dans le métabolisme de la duloxétine, la coadministration de la duloxétine et d'un puissant inhibiteur du CYP2D6 devrait entraîner des concentrations plus élevées de duloxétine, ce qui est bien le cas (60 % d'augmentation en moyenne). La paroxétine (20 mg une fois par jour) augmente l'ASC de la duloxétine (40 mg une fois par jour) et la C_{max} de 60 %. L'administration de la duloxétine avec un inhibiteur du CYP2D6 (comme un ISRS) impose la prudence.

Double inhibition du CYP1A2 et du CYP2D6 : L'administration concomitante de la duloxétine à 40 mg deux fois par jour et de la fluvoxamine à 100 mg (un puissant inhibiteur du CYP1A2) à des sujets chez qui le métabolisme du CYP2D6 était faible (n = 14) a entraîné une multiplication par 6 de l'ASC et de la C_{max} de la duloxétine.

Effets possibles de la duloxétine sur d'autres médicaments

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Des patients prenant à la fois un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et un IMAO ont présenté des réactions graves, parfois mortelles, y compris : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, et changements de l'état mental qui comprennent une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. De telles réactions ont aussi été constatées chez des patients qui avaient commencé à prendre un IMAO peu après l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur du recaptage de la sérotonine. On a observé dans certains cas des signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques. Les effets de l'association de capsules de duloxétine à libération retardée et d'un IMAO n'ont pas été évalués chez les humains ni les animaux. Par conséquent, étant donné qu'Auro-Duloxetine inhibe le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, il est déconseillé d'administrer d'Auro-Duloxetine avec un IMAO, y compris le linézolide (antibiotique) et le bleu de méthylène, un colorant utilisé en chirurgie, ou moins de 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO. En raison de la demi-vie de la duloxétine, il faut prévoir un délai minimum de 5 jours entre l'arrêt du traitement par Auro-Duloxetine et le début du traitement par un IMAO (voir 2 Contre-indications et 9 Interactions médicamenteuses).

Thioridazine : La thioridazine administrée seule provoque un allongement de l'intervalle Q-Tc associé à des arythmies ventriculaires graves, comme les arythmies de type torsades de pointes, et à des morts subites. Cet effet semble lié à la dose.

Une étude *in vivo* semble montrer que les inhibiteurs du P4502D6, y compris certains ISRS comme la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine, entraînent une élévation de la concentration plasmatique de thioridazine. Puisque l'Auro-Duloxetine est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et qu'il augmente l'ASC et la C_{max} des substances métabolisées par le CYP2D6, l'Auro-Duloxetine ne doivent pas être administré en association avec la thioridazine. (Voir 2 Contre-indications et 9.1 Interactions médicamenteuses graves).

Médicaments métabolisés par le CYP2D6 *:* La duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Quand la duloxétine (60 mg 2 f.p.j.) a été administrée avec une seule dose de 50 mg de désipramine, un substrat du CYP2D6, l'ASC de la désipramine a été multipliée par 3. La coadministration de la duloxétine (40 mg 2

f.p.j.) a augmenté l'ASC à l'état d'équilibre de la toltérodine (2 mg 2 f.p.j.) de 71 %, mais elle n'a pas changé la pharmacocinétique de son métabolite 5-hydroxylé. Il faut donc faire preuve de prudence quand on administre la duloxétine avec un médicament qui est principalement métabolisé par le CYP2D6 ou dont l'index thérapeutique est étroit comme les antiarythmisants (p. ex. la flécaïnide et l'encaïnide) (voir 9.4 Interactions médicament-médicament : Antidépresseurs tricycliques).

Médicaments métabolisés par le CYP1A2 *:* Des études *in vitro* sur les interactions médicamenteuses ont démontré que la duloxétine n'augmente pas l'activité catalytique associée à l'isoforme CYP1A2. Une augmentation du métabolisme des substrats du CYP1A2 (comme la théophylline et la caféine) découlant d'une induction enzymatique n'est donc pas prévue, même si ce phénomène n'a pas été étudié au cours d'études cliniques. Des études *in vitro* ont révélé que la duloxétine est un inhibiteur potentiel de l'isoforme CYP1A2. Par contre, dans une étude clinique, la pharmacocinétique de la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas été nettement modifiée par la coadministration de la duloxétine (60 mg 2 f.p.j.). Ces résultats donnent à penser que la duloxétine a peu de chances de produire un effet cliniquement important sur le métabolisme des substrats du CYP1A2.

Médicaments métabolisés par le CYP2C9 : Les résultats d'études *in vitro* ont démontré que la duloxétine n'inhibe pas l'activité du CYP2C9.

Médicaments métabolisés par le CYP3A *:* Les résultats d'études *in vitro* ont démontré que la duloxétine n'augmente ni ne réduit l'activité catalytique du CYP3A. Une augmentation ou une réduction du métabolisme des substrats du CYP3A (comme les contraceptifs oraux et d'autres agents stéroïdiens) résultant d'une induction ou d'une inhibition enzymatique n'est donc pas prévue, quoique des études cliniques n'aient pas été menées à ce sujet.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19 *:* Les résultats d'études *in vitro* ont démontré que la duloxétine n'inhibe pas l'activité enzymatique du CYP2C19 aux concentrations thérapeutiques. Une inhibition du métabolisme des substrats du CYP2C19 n'est donc pas prévue, quoique des études cliniques n'aient pas été menées à ce sujet.

Médicaments agissant sur le SNC *:* La prudence est de mise quand l'Auro-Duloxetine est administré en même temps que d'autres médicaments ou substances à action centrale, surtout si le mode d'action est similaire, y compris l'alcool. L'administration concomitante d'autres médicaments à activité sérotoninergique (p. ex. les IRSN, les ISRS, les triptans ou le tramadol) peut entraîner un syndrome sérotoninergique.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques *:* La duloxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 90 %). L'administration d'Auro-Duloxetine à un patient qui prend un autre médicament à forte liaison protéique risque donc d'augmenter les concentrations des fractions libres de ces médicaments.

Électro-convulsivothérapie (ECT) : Aucune étude clinique n'a été réalisée sur l'électro-convulsivothérapie en association avec la duloxétine.

Benzodiazépines

Lorazépam : À l'état d'équilibre, la duloxétine (60 mg chaque 12 h) était sans effet sur la pharmacocinétique du lorazépam (2 mg chaque 12 h) et vice versa. Leur association a occasionné plus de sédation que le lorazépam seul.

Témazépam : À l'état d'équilibre, la duloxétine (60 mg tous les soirs avant de dormir) était sans effet sur la pharmacocinétique du témazépam (2 mg tous les soirs avant de dormir) et vice versa.

Médicaments sérotoninergiques *:* Étant donné le mécanisme d'action de la duloxétine et la possibilité d'un syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise quand Auro-Duloxetine est administré avec un autre médicament ou un autre agent susceptible d'influer sur les systèmes de neurotransmission sérotoninergique comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le tramadol, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphane, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine ou le millepertuis (voir 7 Mises en garde et précautions : Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Triptans (agonistes des récepteurs $5HT_1$) : Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant engager le pronostic vital ont été signalés lors de l'administration d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) en association avec des triptans. Si un traitement concomitant par Auro-Duloxetine et un triptan est nécessaire sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, surtout au début du traitement et lors de l'augmentation des doses (voir 7 Mises en garde et précautions : Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Antidépresseurs tricycliques (ATC) : La prudence est de mise quand on administre un antidépresseur tricyclique (ATC) (p. ex. l'amitriptyline, la désipramine ou la nortriptyline) avec la duloxétine, car elle pourrait inhiber le métabolisme de l'ATC. La coadministration d'un ATC et de duloxétine pourrait nécessiter la surveillance des concentrations plasmatiques de l'ATC et la réduction de sa dose (voir 9.4 Interactions médicament-médicament : Médicaments métabolisés par le CYP2D6).

Médicaments modifiant la fonction plaquettaire (p. ex. AINS, AAS et autres anticoagulants) : La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de type cas-témoin ou de cohortes qui ont révélé l'existence d'un lien entre l'utilisation de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux hauts ont aussi montré que la prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser ce risque de saignement.

Des effets anticoagulants altérés, y compris des saignements accrus, ont été rapportés lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Une surveillance étroite s'impose lorsqu'un traitement par Auro-Duloxetine est instauré ou cessé chez les patients sous warfarine (voir 7 Mises en garde et précautions : Système sanguin et lymphatique).

Risque d'interaction avec les médicaments modifiant l'acidité gastrique : Auro-Duloxetine a un enrobage gastro-résistant qui résiste à la dissolution jusqu'à ce que le médicament atteigne une partie du tube digestif où le pH est supérieur à 5,5. Dans des conditions d'acidité extrême, d'Auro-Duloxetine, qui n'est plus protégé par l'enrobage gastro-résistant, peut être hydrolysé, ce qui entraînerait la

formation de naphtol. La prudence est de mise lorsqu'Auro-Duloxetine est administré à des patients atteints d'une maladie qui ralentit la vidange gastrique (p. ex. certains patients atteints de gastroparésie diabétique). Les médicaments qui augmentent le pH gastro-intestinal peuvent entraîner une libération anticipée de la duloxétine. Cependant, la coadministration de capsules de duloxétine à libération retardée et de la famotidine ou d'antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium (51 mEq) n'a pas produit un effet marqué sur la vitesse ou le degré d'absorption de la duloxétine après l'administration orale d'une dose de 40 mg. L'effet des inhibiteurs de la pompe à protons, administrés de façon concomitante, sur l'absorption de la duloxétine n'est pas connu.

9.5 Interactions médicament-aliment

La nourriture prolonge le délai avant le pic plasmatique de la duloxétine (qui passe de 6 à 10 heures) et réduit légèrement (environ 11 %) l'absorption (voir 10.3 Pharmacocinétique :Absorption). La nourriture ne change pas néanmoins la C_{max} de la duloxétine. D'Auro-Duloxetine peut être pris avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Comme c'est le cas avec les ISRS et d'autres IRSN, une interaction pharmacodynamique peut se produire entre la duloxétine et le millepertuis, et pourrait accroître les effets indésirables. Une interaction entre la duloxétine et d'autres plantes médicinales n'a pas été démontrée.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucun effet de la duloxétine sur les examens de laboratoire n'a été démontré.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Capsules de duloxétine à libération retardée est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, qui inhibe faiblement le captage de la dopamine et qui ne présente pas une affinité notable pour les récepteurs histaminergiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques. La duloxétine est aussi un puissant inhibiteur *in vitro* de la liaison à des transporteurs de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline, avec des constantes d'inhibition (Ki) de 0,8 et de 7,5 nM respectivement. La duloxétine augmente, en fonction de sa dose, les taux extracellulaires de sérotonine et de noradrénaline dans diverses zones cérébrales chez les animaux. Le mécanisme d'action exact de la duloxétine chez les humains est inconnu. Sa structure chimique n'est pas apparentée à celle d'autres IRSN, d'agents tricycliques ou tétracycliques ou d'autres médicaments disponibles pour le traitement du TDM.

10.2 Pharmacodynamie

On suppose que l'efficacité de la duloxétine dans le traitement du trouble dépressif majeur découle du fait qu'elle inhibe le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline par les neurones du système nerveux central, ce qui rehausse la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique. L'action inhibitrice de la douleur exercée par la duloxétine serait le résultat de la potentialisation des voies descendantes d'inhibition de la douleur dans le système nerveux central. Des études sur l'administration de doses cliniquement pertinentes chez les humains (soit 40 à 60 mg 2 f.p.j.) ont démontré que la

duloxétine diminue la concentration de 5- hydroxytryptamine dans le sang ainsi que diminue l'excrétion urinaire de noradrénaline et de ses métabolites, ce qui concorde avec le blocage du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline respectivement. La duloxétine est métabolisée dans une grande mesure, mais ses principaux métabolites circulants ne contribuaient pas nettement à son activité pharmacologique dans les études. Des études neurochimiques et comportementales portant sur des animaux de laboratoire ont mis en évidence un accroissement de la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique dans le SNC. Une diminution de la consommation de nourriture et d'alcool et une baisse du poids corporel sont des réponses qui évoquent un tel rehaussement. La duloxétine a normalisé les seuils de douleur dans plusieurs modèles précliniques de douleur neuropathique [modèle de ligature des nerfs rachidiens L5/L6 et modèle de ligature partielle du nerf sciatique] et de douleur inflammatoire [modèle de la carraghénine et modèle des contorsions induites par l'acide acétique] et a atténué les manifestations de douleur dans un modèle de douleur persistante [modèle de la formaline, phase avancée] à des doses qui correspondent à l'inhibition du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline *in vivo*.

La duloxétine a peu d'affinité pour les sites de captage de la dopamine. Pourtant, des études animales ont démontré une augmentation des taux extracellulaires de dopamine dans le cortex préfrontal en plus d'une élévation des taux de noradrénaline et de sérotonine. On suppose que ce phénomène est associé à la propension connue des transporteurs corticaux de noradrénaline à se lier à la dopamine aussi bien qu'à la noradrénaline, plutôt qu'à un effet sur les transporteurs de dopamine mêmes.

Étude d'électrophysiologie cardiaque

Une étude de pharmacologie clinique a été effectuée pour évaluer l'innocuité de la duloxétine à la dose maximale tolérable et pour mesurer l'intervalle Q-T. Sur les 117 sujets recrutés, 84 ont été pris en compte dans l'analyse statistique pour la posologie maximale de 200 mg 2 f.p.j et 91 sujets pour le placebo. Soixante-dix sujets (à peu près 60 %) ont suivi le protocole en entier. Comparativement au placebo, le changement moyen de l'intervalle QTcF a diminué à chaque moment d'évaluation avec 200 mg de duloxétine 2 f.p.j. variant de - 3,0 à - 6,4 msec. La limite supérieure des intervalles de confiance bilatéraux à 90 % n'atteignait pas 5 msec à chaque moment d'évaluation, ce qui indique l'absence d'un allongement cliniquement pertinent del'intervalle QTcF. Des résultats similaires ont été obtenus avec l'approche de covariance et la méthode de correction individuelle.

Aucune mesure de QTcF n'a dépassé 470 msec avec la duloxétine ou le placebo, et seulement 2 sujets sous duloxétine ont présenté un allongement du QTcF > 30 msec à la posologie de 160 mg 2 f.p.j. ou 200 mg 2 f.p.j. (N = 84) par comparaison avec 6 sujets (N = 97) sous placebo. De plus, aucun sujet n'a eu un intervalle QTc maximal supérieur à 450 msec d'après la moyenne des valeurs des intervalles QTcF et QTcI calculés en parallèle le quatrième jour de traitement par la duloxétine à raison de 200 mg 2 f.p.j. La capacité à déceler des changements pertinents de l'intervalle QTc pendant l'étude a été confirmée par l'observation de différences significatives de cet intervalle à deux moments (changement moyen du QTcF = 6,7 msec à la 2^{e} heure, $p < 0,0001$, et 2,7 msec à la 6^{e} heure, $p = 0,0186$) avec la moxifloxacine comparativement au placebo. À des doses allant jusqu'à 200 mg 2 fois par jour, l'intervalle QT n'était pas prolongé.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption *:* Chez l'humain, le chlorhydrate de duloxétine administré oralement est bien absorbé et sa concentration plasmatique atteint son maximum (C_{max}) 6 heures après l'administration. La nourriture ne

change pas la C_{max} de la duloxétine. La nourriture prolonge le délai avant le pic plasmatique (qui passe de 6 à 10 heures) et réduit légèrement (environ 11 %) l'absorption.

L'exposition plasmatique à la duloxétine augmente proportionnellement à sa dose pour des doses allant jusqu'à 60 mg deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques atteignent habituellement l'état d'équilibre après 3 jours de traitement. D'après l'ASC, l'administration répétée de 60 mg une fois par jour produit des concentrations à l'état d'équilibre qui sont environ 1,5 fois plus élevées que celles prévues à partir d'une seule dose de 60 mg. À l'état d'équilibre, les concentrations minimale et maximale moyennes obtenues avec 60 mg par jour sont respectivement de 27,0 et de 89,5 ng/mL. L'administration de la duloxétine le matin ou le soir ne produit aucune différence cliniquement importante dans les paramètres pharmacocinétiques.

Distribution *:* Le volume apparent de distribution varie de 701 à 3 800 L (du 5^{e} au 95^{e} percentile, moyenne de 1 640 L). La duloxétine est fortement liée (> 90 %) aux protéines du plasma humain, principalement l'albumine et l'α1-glycoprotéine acide. La liaison de la duloxétine aux protéines plasmatiques n'est pas influencée par l'insuffisance rénale ou hépatique.

Métabolisme *:* La biotransformation et le sort de la duloxétine chez l'humain ont été établis après l'administration orale de duloxétine radiomarquée au ^{14}C. La duloxétine récupérée au fil du temps représente à peu près 3 % de l'ensemble de la matière radiomarquée dans le plasma, ce qui révèle que la duloxétine subit une biotransformation importante en de nombreux métabolites. Ses principales voies de biotransformation sont l'oxydation de l'anneau naphtyle suivie d'une conjugaison et d'une autre oxydation. Le CYP2D6 et le CYP1A2 catalysent la formation de deux métabolites majeurs retrouvés dans le plasma et l'urine (4-hydroxyduloxétine sous forme glycuroconjuguée et 5-hydroxy,6-méthoxyduloxétine sous forme sulfoconjuguée). Les principaux métabolites en circulation ne sont pas pharmacologiquement actifs.

Élimination *:* La demi-vie d'élimination de la duloxétine varie de 8,1 à 17,4 heures (du 5^{e} au 95^{e} percentile, moyenne de 12,1 heures) et la clairance plasmatique apparente, de 33 à 261 L/h (du 5^{e} au 95^{e} percentile, moyenne de 101 L/h). La clairance plasmatique apparente ne varie pas en fonction de la fréquence d'administration (une ou deux fois par jour). Seules des traces (< 1 % de la dose) de duloxétine inchangée sont présentes dans l'urine après l'administration d'une seule dose de duloxétine radiomarquée au ^{14}C. La majeure partie (72 %) de la dose de duloxétine est récupérée dans l'urine sous forme de métabolites, et environ 19 % sont récupérés dans les selles.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** *:* L'innocuité et l'efficacité de la duloxétine n'ont pas été démontrées chez les enfants.

  Dans une étude pharmacocinétique ouverte de phase 2, d'une durée de 6 mois, portant sur l'innocuité et la tolérabilité chez des enfants (âgés de 7 à 17 ans) atteints de TDM, capsules de duloxétine à libération retardée 30 mg 1 f.p.j. à 120 mg 1 f.p.j. a été administré à 72 patients. Les concentrations moyennes de duloxétine à l'état d'équilibre chez les enfants recevant 60 mg 1 f.p.j. de duloxétine étaient ~ 29 % inférieures à celles chez les adultes. La clairance orale apparente de la duloxétine (CL/F) chez les enfants était pratiquement le double de la valeur estimée à partir de données antérieures chez les adultes. De même, la CL/F normalisée en fonction du poids corporel moyenne était pratiquement quatre et deux fois plus élevée chez les enfants et les adolescents respectivement que chez les adultes. Les résultats pharmacocinétiques chez les enfants de cette

étude et la comparaison avec les adultes doivent être considérés comme préliminaires. L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières et 7 Mises en garde et précautions : Fonction psychiatrique).

- **Personnes âgées :** La pharmacocinétique de la duloxétine après une seule dose de 40 mg a été évaluée chez 12 femmes âgées (de 65 à 77 ans) et 12 femmes d'âge moyen (de 32 à 50 ans) en bonne santé. Il n'y avait pas de différence de C_{max}, mais l'ASC de la duloxétine était plus élevée de 24 % et la demi-vie était plus longue de 4,3 heures chez les femmes âgées. Les résultats pharmacocinétiques permettent de croire qu'il n'y a pas de différence globale entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes dans d'autres expériences cliniques. Cependant, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie d'un patient en fonction de l'âge (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières et 7.1.4 Personnes âgées).

- **Sexe** *:* Dans les études de pharmacologie clinique, la clairance apparente moyenne de la duloxétine était plus faible de 9 à 55 % chez les femmes que chez les hommes. Dans ces études, la demi-vie était similaire dans les deux groupes. Un effet similaire du sexe sur la clairance plasmatique apparente a été retrouvé chez les patients atteints de TDM. Étant donné que l'exposition à la duloxétine s'étend sur un intervalle similaire chez les hommes et les femmes, les différences de clairance moyenne ne semblent pas être cliniquement importantes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

- **Origine ethnique** *:* Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée pour étudier en particulier les effets de la race. Vu les grandes fluctuations observées entre les patients, des différences d'exposition cliniquement importantes entre les groupes ethniques sont peu probables.

- **Insuffisance hépatique** *:* Les patients atteints d'une insuffisance hépatique cliniquement évidente présentent une réduction du métabolisme et de l'élimination de la duloxétine. Après avoir reçu une seule dose non thérapeutique de capsules de duloxétine à libération retardée (20 mg), 6 patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) présentaient une clairance plasmatique moyenne de la duloxétine qui était égale à environ 15 % de celle de sujets sains appariés selon l'âge et le sexe. L'exposition moyenne (ASC) des patients cirrhotiques était multipliée par 5. Leur C_{max} était similaire à celle des sujets sains, mais la demi-vie était multipliée par 3 environ. Capsules de duloxétine à libération retardée est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie du foie entraînant une insuffisance hépatique (voir 2 Contre-indications : Insuffisance hépatique; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières et 7 Mises en garde et précautions : Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

- **Insuffisance rénale** *:* Les valeurs de C_{max} et d'ASC de la duloxétine étaient environ deux fois plus élevées chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse intermittente chronique que chez des sujets à fonction rénale normale. En revanche, la demi-vie d'élimination était similaire dans les deux groupes. Des études n'ont pas été réalisées chez des patients

présentant un dysfonctionnement rénal modéré. Des analyses de pharmacocinétique de population donnent à penser qu'un léger dysfonctionnement rénal ne produit pas un effet important sur la clairance apparente de la duloxétine. Capsules de duloxétine à libération retardée est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou grave (voir 2 Contre-indications; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique : Considérations générales sur la posologie chez les populations particulières et 7 Mises en garde et précautions : Fonction rénale).

- **Tabagisme** *:* Même si la biodisponibilité de la duloxétine semble être plus faible d'environ 34 % chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, un ajustement posologique n'est pas systématiquement recommandé.

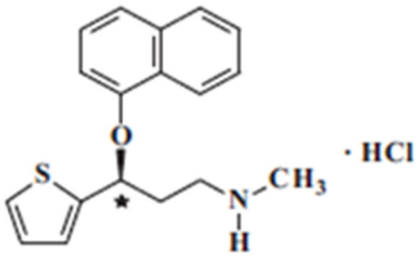
11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Nom propre :	chlorhydrate de duloxétine
Nom chimique :	(3S)-N-Méthyl-3-(naphtalén-1-yloxy)-3-(thiophén-2- yl) propan-1-amine chlorhydrate (ou) (S)-(+)-N-Méthyl-γ-(1-naphtyloxy)-2-thiophène propylamine chlorhydrate (ou) (S)-(+)-N-Méthyl-3-(1-naphtalényloxy)-3-(2-thiényl) propanamine chlorhydrate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{18}H_{20}ClNOS$ 333,9 g/mol
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	
Description :	Solide blanc ou blanc légèrement brunâtre.
Solubilité du chlorhydrate de duloxétine :	Peu soluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'hexane

14. Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Études sur le trouble dépressif majeur (TDM)

Données démographiques et plan des études : L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée comme traitement du TDM a été établie lors de six études randomisées, contrôlées par placebo, à double insu et à doses fixes, menées chez des patients ambulatoires adultes (de 18 à 83 ans) qui répondaient aux critères du TDM selon le DSM-IV et qui présentaient des scores initiaux supérieurs ou égaux à 15 sur l'échelle de dépression de Hamilton à 17 items (HAMD-17) et supérieurs ou égaux à 4 sur l'échelle d'évaluation de l'impression clinique globale de la gravité (CGI-S). L'efficacité primaire a été évaluée en utilisant les scores moyens totaux à l'échelle HAMD-17.

Dans deux études de plan identique, les patients ont été randomisés pour recevoir capsules de duloxétine à libération retardée à raison de 60 mg 1 fois par jour (N = 123 et N = 128) ou un placebo (N = 122 et N = 139) pendant 9 semaines. Au cours d'une deuxième série de deux études de plan identique, les patients ont été randomisés pour recevoir les capsules de duloxétine à libération retardée à raison de 20 mg (N = 91 et N = 86) ou 40 mg 2 fois par jour (N = 84 et N = 91) ou un placebo (N = 90 et N = 89) pendant 8 semaines. Au cours d'une troisième série d'études de plan identique, les patients ont été randomisés pour recevoir capsules de duloxétine à libération retardée à raison de 40 mg (N = 95 et N = 93) ou 60 mg 2 fois par jour (N = 93 et N = 103) ou un placebo (N = 93 et N = 99) pendant 8 semaines. Les plans de ces six études sont résumés au tableau 11.

Tableau 11 : Plan des essais cliniques qui ont établi l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans le traitement du TDM

Nº de l'essai	Plan et durée de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (N) [sexe féminin/ masculin (F/M)]	Âge moyen Écart	Scores initiaux Valeur moyenne à l'échelle HAMD-17 (Valeur moyenne à l'échelle CGI-S)
HMBH(a)	Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, à groupes parallèles et à dose fixe de 9 semaines, avec	Duloxétine 60 mg *p*.o. 1 f.p.j	N = 245 [F = 163; M = 82]	Âge moyen =42,4 Écart : 18,6 - 77,7	21,3(4,3)

	période finale sous placebo à double insu				
HMBH(b)	Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, à groupes parallèles et à dose fixe de 9 semaines, avec période finale sous placebo à double insu	Duloxétine 60 mg *p*.o. 1 f.p.j	N = 267 [F = 184; M = 83]	Âge moyen = 40,9 Écart : 19,2 -82,9	20,4(4,2)
HMAT(a)	Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo et par médicament actif, à double insu et à groupes parallèles de 8 semaines, avec périodes initiale et finale sous placebo à l'insu	Duloxétine 20 mg ou 40 mg *p*.o. 2 f.p.j Paroxétine 20 mg 1 f.p.j	N = 354 [F = 218; M = 136]	Âge moyen = 43,7 Écart : 18,0 - 82,2	17,7(3,9)
HMAT(b)	Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo et par médicament actif, à double insu et à groupes parallèles de 8 semaines, avec périodes initiale et finale sous placebo à l'insu	Duloxétine 20 mg ou 40 mg p.o. 2 f.p.j. Paroxétine 20 mg 1 f.p.j	N = 353 [F = 217; M = 136]	Âge moyen =40,5 Écart :18,2 - 78,2	17,9(4,1)
HMAY(a)	Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo et par	Duloxétine 40 mg ou 60 mg p.o. 2 f.p.j. Paroxétine 20 mg 1 f.p.j	Phase aiguë : N = 367 [F = 267;	Phase aiguë : Âge moyen =43,4	20,0(4,3)

	médicament actif, à double insu et à groupes parallèles de 8 semaines, avec périodes initiale et finale sous placebo à l'insu et traitement d'entretien de 26 semaines		M = 100] Phase de continuation : N = 273 [F = 199; M = 100]	Phase de continuation : Âge moyen =42,9	
HMAY(b)	Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo et par médicament actif, à double insu et à groupes parallèles de 8 semaines, avec périodes initiale et finale sous placebo à l'insu et traitement d'entretien de 26 semaines	Duloxétine 40 mg ou 60 mg p.o. 2 f.p.j. Paroxétine 20 mg 1 f.p.j	Phase aiguë : N = 392 [F = 273; M = 119] Phase de continuation : N = 293 [F = 204; M = 89]	Phase aiguë : Âge moyen = 45,2Phase de continuation : Âge moyen =45,1	21,1(4,3)

Résultats de l'étude :

Le score total à l'échelle HAMD-17 était la principale mesure pour évaluer l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans le traitement du TDM. Les mesures secondaires qui ont établi son efficacité dans le soulagement des symptômes émotionnels et physiques du TDM comprenaient : item humeur dépressive (item 1) de l'échelle HAMD-17, sous-échelles des principaux symptômes et des symptômes d'anxiété de l'échelle HAMD-17, amélioration d'après l'impression globale du patient (PGI) et gravité d'après l'impression globale du clinicien (CGI), et échelle d'évaluation de la qualité de vie dans la dépression (QLDS).

Dans quatre des six études, capsules de duloxétine à libération retardée s'est révélé supérieur au placebo, comme en témoignait l'amélioration du score total à l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton à 17 items (HAMD-17) (voir le tableau 12). Les résultats secondaires d'efficacité ont appuyé les résultats primaires.

Tableau 12 : Changement moyen du score total à l'échelle HAMD-17

Étude	Capsules de duloxétine à libération retardée	Placebo	Valeur prédictive
HMBH(a)	- 9,47 (60 mg 1 f.p.j.)	- 5,67	$p \leq 0,001$
HMBH(b)	- 8,75 (60 mg 1 f.p.j.)	- 7,02	$p < 0,05$
HMAT(b)	- 6,08 (20 mg 2 f.p.j.) - 6,77 (40 mg 2 f.p.j.)	- 3,67	$p \leq 0,05$ $p \leq 0,01$
HMAY(a)	- 10,22 (40 mg 2 f.p.j.) - 11,06 (60 mg 2 f.p.j.)	- 8,07	$p \leq 0,01$ $p \leq 0,001$

Par comparaison avec le placebo, capsules de duloxétine à libération retardée à des doses de 60 mg une fois par jour et de 40 et 60 mg deux fois par jour a produit des taux de réponse et de rémission significativement supérieurs. La réponse était définie comme une diminution ≥ 50 % du score total à l'échelle HAMD-17; la rémission, comme un score total final à l'échelle HAMD-17 ≤ 7. Il n'y a pas lieu de croire que des doses supérieures à 60 mg/jour aient été plus bénéfiques.

Des analyses de la relation entre les résultats du traitement et l'âge, le sexe et la race n'ont pas mis en évidence de différences de réponse liées à ces caractéristiques démographiques.

Étude menée chez des patients âgés souffrant de dépression :

Dans une étude comparant capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j. (n = 207) et un placebo (n = 104), dans le cadre d'un traitement de courte durée (étude de 8 semaines) chez des patients âgés atteints de TDM (> 65 ans, âge moyen de 72,9 ans), l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg une fois par jour dans le traitement des symptômes de la dépression a été démontrée par une différence statistiquement significative dans la réduction du score à l'échelle HAMD-17 entre les patients traités par la duloxétine et ceux sous placebo ($p < 0,001$). Dans cette étude, la tolérabilité de capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg une fois par jour chez les patients âgés était comparable à celle observée chez des adultes plus jeunes. Cependant, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

Études sur le maintien à long terme des effets :

L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans le maintien de l'effet antidépresseur a été évaluée dans deux études à long terme.

Étude HMBC : Les patients ayant répondu à un traitement ouvert de courte durée, soit 12 semaines, par les capsules de duloxétine à libération retardée à la dose de 60 mg une fois par jour ont été répartis au hasard pour recevoir soit les capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg une fois par jour, soit un placebo pendant 6 mois de plus (phase de prolongation) et les délais de rechute pour chaque groupe ont été comparés. Des 533 sujets inscrits à l'étude, 278 ont répondu au traitement et ont été répartis aléatoirement pour recevoir les capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg une fois par jour (n = 136) ou un placebo (n = 142). Si durant la phase ouverte, le patient remplissait les critères suivants à 10 et à 12 semaines, il avait répondu au traitement : score total à l'échelle HAMD-17 ≤ 9, score à

l'échelle d'impression clinique globale de la gravité (CGI-S) ≤ 2 et ne pas répondre aux critères du DSM-IV pour le TDM. La probabilité estimée de rechute dépressive à 6 mois avec capsules de duloxétine à libération retardée était de 19,7 % et avec le placebo de 38,3 % (p = 0,004). Au cours de la phase de prolongation de 6 mois, 17,4 % des patients sous capsules de duloxétine à libération retardée répondaient aux critères définis *à priori* de rechute par rapport à 28,5 % de ceux recevant le placebo. La durée médiane du traitement était de 64 jours avec le placebo et de 178 jours avec la duloxétine. Parmi les patients recevant la duloxétine, 74 (54 %) ont terminé les 6 mois de phase continue en double insu et ce fut le cas pour 47 (33 %) des patients sous placebo. Au cours de la phase de prolongation, une rechute était définie comme une augmentation du score à l'échelle CGI-S ≥ 2 points par rapport au score obtenu à la semaine 12, en plus de remplir les critères du DSM-IV pour le TDM lors de 2 visites consécutives à au moins 2 semaines d'intervalle, où le critère temporel de 2 semaines ne devait être satisfait que lors de la deuxième visite.

Étude HMDI *:* Les patients ayant eu au moins trois épisodes de TDM au cours des cinq dernières années (et qui étaient en rémission entre les épisodes) qui ont répondu à une dose de capsules de duloxétine à libération retardée de 60 à 120 mg 1 f.p.j. au cours d'un traitement ouvert initial de courte durée de 4 à 10 semaines et qui ont continué de répondre à la même dose au cours d'un traitement de continuation ouvert de 24 semaines ont été randomisés pour recevoir les capsules de duloxétine à libération retardée ou un placebo au cours d'une phase d'entretien à double insu de 52 semaines. Au cours des phases de courte durée et de continuation, une réponse était définie de la façon suivante : score total à l'échelle HAMD-17 ≤ 9, score à l'échelle CGI-S ≤ 2 et patients ne répondant pas aux critères du DSM-IV pour le TDM. Au cours de la phase d'entretien, les patients ont continué à prendre la dose de capsules de duloxétine à libération retardée à laquelle ils avaient répondu (n = 146) ou leur dose a été rajustée pendant quatre semaines pour finir avec le placebo (n = 142). Dans le cadre de cette étude, la récurrence au cours de la phase d'entretien a été définie de la façon suivante : score à l'échelle CGI-S > 4 et patients qui répondaient aux critères du DSM-IV pour le TDM pendant au moins deux semaines; ou rechute satisfaisant aux critères de réapparition au cours de trois visites consécutives (score à l'échelle CGI-S > 4 mais patients qui ne répondaient pas aux critères du DSM-IV pour le TDM) ou dix visites au total ou abandon en raison d'un manque d'efficacité. Le délai avant la récurrence dépressive, tel qu'elle a été définie dans l'étude (voir ci-haut), était significativement plus long sur le plan statistique chez les patients sous capsules de duloxétine à libération retardée que chez les patients sous placebo (p < 0,001). De plus, les symptômes dépressifs sont réapparus chez un nombre significativement moins élevé de patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée (14,4 %) comparativement aux patients sous placebo (33,1 %).

Les mesures secondaires de l'efficacité qui appuyaient le résultat principal étaient les suivantes score total à l'échelle HAMD-17 et aux sous-échelles de celle-ci, échelle d'évaluation de l'impression clinique globale de la gravité, échelle d'amélioration d'après l'impression globale du patient et score de l'altération globale du fonctionnement mesuré à l'échelle de l'invalidité de Sheehan (SDS).

Les critères de rechute et de récurrence utilisés dans ces études ne s'appliquaient que pour ces protocoles d'étude seulement; les critères cliniques peuvent varier.

Études sur le trouble d'anxiété généralisée (TAG)

L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée comme traitement du TAG a été établie lors de 4 études de courte durée, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo de 9 à 10 semaines chez des patients ambulatoires adultes (âgés de 18 à 84 ans) qui répondaient aux critères du TAG selon le DSM-IV. De plus, les patients présentaient des scores initiaux totaux supérieurs ou égaux à 18 (intensité modérée) à l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAM-A) et supérieurs ou égaux à 4 à l'échelle d'évaluation de l'impression clinique globale de la gravité. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation du score total à l'échelle HAM-A par rapport au placebo entre le début et la fin de l'étude. La différence entre les traitements a été déterminée en calculant la différence de variation moyenne des scores à l'échelle d'anxiété à la fin de l'étude entre les groupes sous capsules de duloxétine à libération retardée et les groupes recevant le placebo (médicament par rapport à placebo; voir le tableau 13). La principale mesure secondaire de l'efficacité était l'amélioration du score de l'altération globale du fonctionnement mesuré sur l'échelle de l'invalidité de Sheehan (SDS). L'échelle SDS permet d'établir dans quelle mesure les symptômes émotionnels perturbent la capacité fonctionnelle du patient dans trois domaines de la vie : travail et école, vie sociale et activités de loisir, et vie et responsabilités familiales.

Tableau 13 : Essais cliniques qui ont établi l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans le traitement du TAG

Nbre d'étude	Plan et durée de l'étude	Schéma posologique; Nbre de patients par groupe (n)	Nbre de patients participant à l'étude (N); Sexe (H, F); Âge moyen (écart)	Nbre de patients ayant terminé le traitement N (%)	Score initial total moyen à l'échelle HAMA	Différence entre les traitements à l'échelle HAM-A (valeur p)
HMBR	Étude contrôlée par placebo, à double insu et à dose fixe de 9 semaines, avec période d'introduction sous placebo à simple insu.	DLX 60 mg 1 f.p.j. : n = 168 DLX 120 mg 1 f.p.j. :n = 170 Placebo: n = 175	N = 513 [F = 348; H = 165] 43,8 (18,0 – 83,5)	Tous DLX : 259/338 (77 %) Placebo : 130/175 (74 %)	25,3	- 4,4 (p < 0,001)
HMDT	Étude contrôlée par placebo, à double insu et à dose flexible de 10 semaines, avec période d'introduction sous placebo à simple insu.	DLX de 60 à 120 mg 1 f.p.j. n = 168 Placebo: n = 159	N = 327 [F = 202; H = 125] 41,6 (19,2 – 77,2)	Tous DLX : 93/168 (55 %) Placebo : 109/159 (69 %)	23,1	- 2,2 (p = 0,023)

Nbre d'étude	Plan et durée de l'étude	Schéma posologique; Nbre de patients par groupe (n)	Nbre de patients participant à l'étude (N); Sexe (H, F); Âge moyen (écart)	Nbre de patients ayant terminé le traitement N (%)	Score initial total moyen à l'échelle HAMA	Différence entre les traitements à l'échelle HAM-A (valeur p)
HMDU	Étude à double insu, à dose flexible, contrôlée par traitement actif et par placebo, de 10 semaines.	DLX de 60 à 120 mg 1 f.p.j.: n = 162 Essai comparatif avec traitement de référence : de 75 à 225 mg 1 f.p.j : n = 164 Placebo: n = 161	N = 487 [F = 305; H = 182] 40,8 (18,6 – 83,2)	Tous DLX : 88/162 (54 %) Essai comparatif avec traitement de référence : 102/164 (62 %) Placebo 100/161 (62 %)	25,2	- 2,6 (p = 0,007)
HMDW	Étude à double insu, à dose flexible, contrôlée par traitement actif et par placebo, de 10 semaines.	DLX 20 mg 1 f.p.j : n = 84 DLX de 60 à 120 mg 1 f.p.j.: n = 158 Essai comparatif avec traitement de référence : de 75 à 225 mg 1 f.p.j : n = 169 Placebo : n = 170	N = 581 [F = 332; H = 249] 42,8 (18,1 – 78,5)	Tous DLX : 172/242 (71 %) Essai comparatif avec traitement de référence : 122/169 (72 %) Placebo : 102/170 (60 %)	27,4	- 3,7 (p < 0,001)
HMDV	Étude de prévention des rechutes comprenant une phase ouverte de 6 mois à dose flexible suivie d'une phase randomisée, à double insu, contrôlée par placebo de 6 mois.	DLX de 60 à 120 mg 1 f.p.j.: n = 216 Placebo: n = 213	Phase ouverte : N = 887 [F = 541; H = 346] Phase à double insu : N = 429 [F = 257; H = 172] 43,3 (18,1 – 79,7)	Phase à double insu Tous DLX : 167/216 (77 %) Placebo : 116/213 (55 %)	Phase ouverte : 26,4 Phase à double insu : 5,5	Phase ouverte : - 14,9 (p < 0,001) Phase à double insu : - 5,9 (p < 0,001)

Abréviations : DLX = duloxétine; 1 f.p.j. = une fois par jour.

Résultats des études *:* Dans les 4 études, une dose de 60 mg à 120 mg de capsules de duloxétine à libération retardée une fois par jour s'est avérée significativement plus efficace d'un point de vue statistique que le placebo, selon l'amélioration du principal critère d'évaluation, score total à l'échelle HAM-A, et des critères secondaires d'évaluation, dont le score de l'altération globale du fonctionnement mesuré sur l'échelle de l'invalidité de Sheehan (SDS) et l'impression clinique globale du changement (CGI – amélioration). Les résultats des autres critères d'évaluation secondaires corroboraient les résultats positifs pour les principaux critères d'évaluation.

Selon des analyses de sous-groupes, aucune différence en fonction de l'âge ou du sexe dans les résultats des traitements n'a été observée.

Maintien de la réponse *:* Dans le cadre d'une étude à long terme d'observation des rechutes, les patients ayant reçu un diagnostic de TAG qui avaient répondu à un traitement ouvert initial par capsules de duloxétine à libération retardée de 6 mois ont été répartis aléatoirement pour recevoir, durant la phase de prolongation du traitement à double insu, soit leur dose optimisée de capsules de duloxétine à libération retardée, soit un placebo pour un autre 6 mois. Statistiquement plus de patients sous placebo (p < 0,001, 42 %) ont fait des rechutes par rapport aux patients ayant reçu de 60 mg à 120 mg de capsules de duloxétine à libération retardée une fois par jour (14 %) durant la phase de prolongation du traitement à double insu.

Étude menée auprès de personnes âgées souffrant de TAG :

Étude HMGF *:* Une étude à dose flexible contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée de 12 semaines a évalué l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée à des doses variant de 30 à 120 mg une fois par jour (n = 151) comparativement au placebo (n = 140) chez des personnes âgées (de plus de 65 ans; âge moyen = 71,6 ans) souffrant de TAG. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le score total à l'échelle HAM-A à la semaine 10. Le principal critère d'évaluation secondaire de l'efficacité était l'amélioration du score de l'altération globale du fonctionnement mesuré à l'échelle de l'invalidité de Sheehan (SDS). À la semaine 10, capsules de duloxétine à libération retardée s'est montré supérieur au placebo pour ce qui est de la variation moyenne (méthode des moindres carrés) des scores totaux à l'échelle HAM-A (-15,9 comparativement à -11,7, p < 0,001) et des scores de l'altération globale du fonctionnement mesurés à l'échelle SDS (-8,6 comparativement à -5,4, p < 0,001) depuis le début de l'étude. L'efficacité et l'innocuité de capsules de duloxétine à libération retardée à des doses variant de 30 à 120 mg une fois par jour chez des patients âgés souffrant de TAG étaient semblables à celles observées chez des patients adultes plus jeunes. Une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées ne peut cependant pas être exclue.

Études sur la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

Données démographiques et plan des études *:* L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la gestion des douleurs neuropathiques associées à la NDP a été établie dans le cadre de trois études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo de 12 semaines chez des patients adultes (de 20 à 84 ans) souffrant de douleur neuropathique associée à la NDP depuis au moins 6 mois. Toutes les études ont comparé capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg une fois par jour ou 60 mg deux fois par jour avec le placebo. Une des études a également établi la comparaison entre

capsules de duloxétine à libération retardée à 20 mg et le placebo. Les plans de ces trois études sont résumés au tableau 14.

Les trois études ont permis la participation de 1 139 patients dont 888 (soit 78 %) les ont menées à terme. Les patients qui ont participé aux essais avaient un diabète sucré de type 1 ou 2 et avaient été diagnostiqués depuis au moins 6 mois avec une polyneuropathie sensorimotrice douloureuse, symétrique et distale. Les patients présentaient au départ un score de douleur ≥ 4 sur une échelle de 11 points allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur possible). Les patients étaient autorisés à prendre au besoin jusqu'à 4 g d'acétaminophène par jour pour la douleur, en plus de capsules de duloxétine à libération retardée. Les patients ont consigné quotidiennement les résultats relatifs à leur douleur dans un journal.

Tableau 14 : Plan des essais cliniques qui ont établi l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la gestion de la douleur neuropathique associée à la NDP

Nº de l'essai	Plan et durée de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (N)	Nombre des patients ayant terminé le traitement par DLX (n) et taux d'achèvement (%)	Âge moyen (écart)
HMAW – Aigu	Étude randomisée multicentrique, parallèle, à double insu contrôlée par placebo de 12 semaines	DLX 20 mg 1 f.p.j. DLX 60 mg 1 f.p.j. DLX 60 mg 2 f.p.j. Placebo	N = 457 DLX 20 mg 1 f.p.j. : 115 DLX 60 mg 1 f.p.j. : 114 DLX 60 mg 2 f.p.j.. : 113 Placebo : 115	n = 257 75 %	60,1 (22,4 - 79,1)
HMAV(a)– Aigu	Étude randomisée multicentrique, parallèle, à double insu contrôlée par placebo de 12 semaines	DLX 60 mg 1 f.p.j. DLX 60 mg 2 f.p.j. Placebo	N = 334 DLX 60 mg 1 f.p.j. : 114 DLX 60 mg 2 f.p.j. : 112 Placebo : 108	n = 163 72 %	60,7 (27,6 - 84,3)
HMAV(b) – Aigu	Étude randomisée multicentrique, parallèle, à double insu contrôlée par	DLX 60 mg 1 f.p.j. DLX 60 mg 2 f.p.j. Placebo	N = 348 DLX 60 mg 1 f.p.j. : 116 DLX 60 mg 2 f.p.j. : 116 Placebo : 116	n = 196 85 %	58,8 (20,4 - 81,9)

	placebo de 12 semaines				

Résultats de l'étude *:* La gravité moyenne de la douleur sur 24 heures constituait la principale mesure pour évaluer l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée relativement à la gestion de la douleur neuropathique associée à la NDP. Les preuves d'efficacité établies par cet indicateur primaire ont été corroborées par les résultats globaux des mesures secondaires de la douleur et des symptômes de la NDP.

Dans les trois études, capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j. se sont avérés statistiquement supérieurs au placebo après 12 semaines comme l'a montré la réduction de la gravité moyenne de la douleur sur 24 heures (p < 0,001) par rapport aux valeurs initiales.

L'effet de capsules de duloxétine à libération retardée sur la douleur était manifeste dès la première visite hebdomadaire. Dans l'ensemble des études, une différence statistiquement significative (p < 0,001) entre capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j. comparativement au placebo a été observée au cours de la première semaine de traitement et a perduré jusqu'à la 12^{e} semaine.

Dans toutes les études, capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j. se sont tous deux avérés statistiquement supérieurs au placebo comme l'a montré le taux de réponse, défini comme une réduction de la gravité de la douleur de 30 % (tableau 15).

Tableau 15 : Gravité moyenne de la douleur sur 24 heures; taux de réponse de 30 % à la fin des essais Tous les patients randomisés

	Placebo	**DLX 20 mg 1 f.p.j.**	**DLX 60 mg 1 f.p.j**	**DLX 60 mg 2 f.p.j.**
Étude HMAV(a) – Aigu	42 %	S.O.	63 %[1]	69 %[2]
Étude HMAV(b) – Aigu	49 %	S.O.	77 %[2]	73 %[3]
Étude HMAW – Aigu	47 %	51 %	64 %[4]	65 %[5]

[1] p = 0,003; [2] p < 0,001; [3] p = 0,002; [4] p = 0,01; [5] p = 0,007

Les mesures secondaires qui ont confirmé l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la prise en charge de la douleur neuropathique associée à la NDP comprenaient : le niveau maximum de gravité de la douleur sur 24 heures, la gravité de la douleur pendant la nuit et l'amélioration d'après l'impression globale du patient. Dans toutes les études, les résultats provenant des mesures secondaires ont été statistiquement significatifs à la fois pour capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j et 60 mg 2 f.p.j. comparativement au placebo.

Dans le cadre de l'étude HMAW-Aigu, il y a eu une différence statistiquement significative du niveau maximum de la gravité de la douleur sur 24 heures et de l'amélioration d'après l'impression globale du patient (p < 0,001 à la fois pour capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j et 60 mg 2

f.p.j. comparativement au placebo), et du niveau de la gravité de la douleur pendant la nuit (capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j, $p = 0,025$ et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j., $p < 0,001$ comparativement au placebo).

Dans le cadre de l'étude HMAV(a)-Aigu, il y a eu une différence statistiquement significative du niveau maximum de la gravité de la douleur sur 24 heures (capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j, $p = 0,002$ et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j., $p < 0,001$ comparativement au placebo), de l'amélioration d'après l'impression globale du patient ($p < 0,001$ à la fois pour capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j et 60 mg 2 f.p.j. comparativement au placebo), et du niveau de la gravité de la douleur pendant la nuit (capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j, $p = 0,009$ et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j., $p < 0,001$ comparativement au placebo).

Dans le cadre de l'étude HMAV(b)-Aigu, il y a eu une différence statistiquement significative du niveau maximum de la gravité de la douleur sur 24 heures (capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j, $p = 0,002$ et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j., $p = 0,003$ comparativement au placebo), de l'amélioration d'après l'impression globale du patient (capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j, $p = 0,002$ et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j., $p < 0,001$ comparativement au placebo), et du niveau de la gravité de la douleur pendant la nuit (capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 1 f.p.j, $p = 0,003$ et capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j., $p = 0,002$ comparativement au placebo).

Résumé *:* Dans les essais cliniques contrôlés sur la NDP, les capsules de duloxétine à libération retardée à des doses de 60 mg 1 f.p.j et 60 mg 2 f.p.j. s'est avéré plus efficace d'un point de vue statistiquement significatif que le placebo en réduisant la gravité moyenne de la douleur sur 24 heures (première mesure d'efficacité), le niveau maximum de gravité de la douleur sur 24 heures et la gravité de la douleur pendant la nuit et en améliorant les scores au niveau de l'impression globale du patient.

Ces constatations témoignent de la pertinence clinique des réductions observées en ce qui concerne la gravité de la douleur.

Études sur la fibromyalgie

Données démographiques et plan des études *:* L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la prise en charge de la douleur associée à la fibromyalgie a été établie dans deux études randomisées, contrôlées par placebo, à double insu (HMCA et HMCJ) menées sur 874 patients adultes (de 19 à 80 ans). Afin de participer à l'étude, les sujets devaient souffrir de douleurs modérées ou intenses, c.-à-d. avoir un score moyen initial de la douleur avant de prendre le médicament à l'étude ≥ 4, et avoir reçu un diagnostic de fibromyalgie conformément aux critères de l'American College of Rheumatology (antécédents de douleurs généralisées depuis 3 mois et présence d'une douleur à au moins 11 des 18 points sensibles). Durant les deux études décrites ci-après (HMCA et HMCJ), les patients pouvaient prendre jusqu'à 4 g par jour d'acétaminophène, au besoin, pour soulager la douleur.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude HMCA était la forme abrégée modifiée de l'échelle bref inventaire de la douleur (*Brief Pain Inventory - BPI*) qui mesure la gravité et l'interférence

de la douleur sur le fonctionnement. Le score relatif à la gravité était noté de 0 à 10 (aucune douleur à pire douleur imaginable). Le score relatif à l'interférence était noté de 0 (aucune interférence) à 10 (interférence totale). La différence entre les traitements, qui est définie comme une différence des scores moyens de la douleur à la fin de l'étude entre capsules de duloxétine à libération retardée et un placebo (médicament par rapport au placebo), a été calculée. Les deux principaux critères d'évaluation pour l'étude HMCJ étaient l'échelle BPI et l'échelle d'amélioration d'après l'impression globale du patient (PGI-I).

Les taux de réponse (les patients rapportant une réduction d'au moins 30 ou 50 % du score moyen de la douleur par rapport au début de l'étude), l'échelle d'évaluation de l'impression clinique globale de la gravité (CGI-S), le questionnaire FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*) et le score moyen de l'interférence sur l'échelle BPI ont servi de paramètres d'évaluation de l'efficacité complémentaires et secondaires.

L'innocuité et la tolérabilité de capsules de duloxétine à libération retardée chez les patients atteints de fibromyalgie ont été démontrées à nouveau dans l'étude de longue durée (HMEH) à laquelle ont participé 307 patients pendant 60 semaines (64 % ont terminé cette étude).

Le tableau 16 résume les plans des études contrôlées par placebo.

Tableau 16 : Essais cliniques qui ont établi l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la prise en charge de la douleur associée à la fibromyalgie

No. d'étude	Plan et durée de l'étude	Nombre de sujets(N)	Âge moyen (écart)	Nombre de patients ayant terminé l'étude (%)	Score moyen initialde la douleur (écart-type) et écart	Efficacité primaire (variation moyenne des moindrescarrés)	Différence des traitements (écart)
HMCA	Étude parallèle, à double insu,à dose fixe, contrôlée pa placebo de 12 semaines	N = 354 patients DLX 60 mg 2 f.p.j. : 116 DLX 60 mg 1 f.p.j. :118 Placebo : 120	49,6 ans (20-80)	DLX 60 mg 1 f.p.j.. : 77(65 %) DLX 60 mg 2 f.p.j.. : 71(61 %) Placebo : 68 (57 %)	DLX 60 mg 1 f.p.j. : moyenne 6,38 (1,41), écart 4,0-10,0 DLX 60 mg 2 f.p.j. : moyenne 6,36 (1,60),	BPI DLX 60 mg 1 f.p.j. : - 2,39 ($p \leq$ 0,001) DLX 60 mg 2 f.p.j. : - 2,40 ($p \leq$ 0,001) Placebo : -1,16	BPI de -1,23 à -1,24

					écart 2,0-10,0 Placebo : moyenne 6,47 (1,47), écart 4,0 10,0		
HMCJ	Étude parallèle, à double insu,à dose fixe, contrôlée pa placebo	N = 520 DLX 20/60 mg 1 f.p.j.. : 79 DLX 60 mg 1 f.p.j. : 150 DLX 120 mg 1 f.p.j. : 147 Placebo : 144	51,0 (19-77)	<u>Phase de traitement de trois mois</u> DLX 20 mg 1 f.p.j.. : 49 (62%) DLX 60 mg 1 f.p.j.. : 97 (65%) DLX 120 mg 1 f.p.j.. : 95 (65%)Placebo : 84(58 %)	DLX 20 mg 1 f.p.j. : moyenne 6,74 (1,62) DLX 60 mg 1 f.p.j. : moyenne 6,46 (1,41) DLX 120 mg 1 f.p.j. : moyenne 6,41 (1,59) Placebo : moyenne 6,57 (1,70) Écart : 4,0-10,0 dans tous les groupes	<u>BPI</u> DLX 20 mg 1 f.p.j. : - 1,92 (*p* = 0,097) DLX 60 mg 1 f.p.j. : - 2,00 (*p* = 0,022) DLX 120 mg 1 f.p.j. : - 2,31 (*p* < 0,001) Placebo : - 1,38 <u>PGI*</u> DLX 20 mg 1 f.p.j. : 2,85 (*p* = 0,009) DLX 60 mg 1 f.p.j. : 3,04 (*p* = 0,044) DLX 120 mg 1 f.p.j. : 2,89 (*p* = 0,004) Placebo : 3,39	<u>BPI</u> de - 0,53 à - 0,93 <u>PGI-I</u> de -0,35 à -0,55

						(Phase de traitement de troismois)	

1 f.p.j.. = une fois par jour; 2 f.p.j.. = deux fois par jour; DLX = duloxétine; BPI = *Brief Pain Inventory*; PGI = échelle d'amélioration d'après l'impression globale du patient;
* Les scores sur l'échelle PGI-I vont de 1 (très nette amélioration) à 7 (aggravation marquée).

Résultats de l'étude

Étude HMCA : Dans le cadre de cette étude contrôlée par placebo menée uniquement sur des femmes, les patientes étaient traitées par les capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg 2 f.p.j., 60 mg 1 f.p.j. (total de 234 patientes, dont 63 % ont terminé l'étude) ou par placebo cette étude (120 patientes, dont 57 % ont terminé l'étude). Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le score moyen de la gravité de la douleur à l'échelle BPI. À la fin de l'étude (3 mois de traitement), capsules de duloxétine à libération retardée à des doses de 60 mg 1 f.p.j. et de 60 mg 2 f.p.j. était significativement supérieur au placebo avec des différences respectives entre les traitements de -1,23 ($p \leq 0,001$) et de -1,24 ($p \leq 0,001$). Dès la première semaine, certains patients sous capsules de duloxétine à libération retardée ont ressenti une diminution de la douleur qui s'est poursuivie pendant toute l'étude. La plupart des résultats pour les paramètres d'évaluation complémentaires et secondaires corroborent la principale mesure de l'efficacité. On a observé une augmentation des effets indésirables liés à la dose et du nombre d'abandons attribuables aux effets indésirables.

Étude HMCJ : Dans cette étude contrôlée, les patients étaient randomisés pour recevoir les capsules de duloxétine à libération retardée à des doses de 20, 60 ou 120 mg par jour (total de 376 patients, dont 64 % ont terminé la phase de traitement de trois mois) ou un placebo (144 patients dont 58 % ont terminé la phase de traitement de trois mois). Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le score moyen de la gravité de la douleur à l'échelle BPI et l'échelle PGI-I au bout des 3 mois de traitement. Les capsules de duloxétine à libération retardée aux doses quotidiennes de 60 mg et de 120 mg s'est avéré significativement supérieur au placebo à la fin de l'étude pour les scores aux échelles BPI et PGI-I, avec une différence entre les traitements à l'échelle BPI de -0,62 ($p = 0,02$) pour la dose de 60 mg 1 f.p.j. et de -0,93 ($p \leq 0,001$) pour la dose de 120 mg 1 f.p.j. Dès la première semaine, certains patients sous capsules de duloxétine à libération retardée ont ressenti une diminution de la douleur qui s'est poursuivie pendant toute l'étude. La plupart des résultats des paramètres d'évaluation complémentaires et secondaires corroborent la principale mesure de l'efficacité. On a observé une augmentation des effets indésirables liés à la dose et du nombre d'abandons attribuables aux effets indésirables.

Étude HMEH : Cette étude de 60 semaines a examiné les avantages d'une augmentation de la dose chez les patients ne répondant pas à une dose de 60 mg par jour de capsules de duloxétine à libération retardée. L'étude comprenait une phase ouverte de 8 semaines, au cours de laquelle les patients recevaient les capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg une fois par jour et une phase de 52 semaines randomisée, à double insu. À l'issue de la phase ouverte, l'état de réponse, définie comme une réduction d'au moins 50 % du score de la douleur par rapport au début de l'étude, a été déterminé. Toutes les personnes ayant terminé la phase ouverte de l'étude (répondants et non-répondants) étaient alors réparties de façon aléatoire pour recevoir un traitement en double insu, soit par capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg par jour, soit par capsules de duloxétine à libération retardée à

120 mg/jour. Les patients considérés comme non-répondants à la fin de la phase ouverte n'ont pas été plus susceptibles de satisfaire aux critères de réponse à l'issue des 60 semaines de traitement avec une dose ajustée à 120 mg en insu que ceux qui avaient continué à prendre capsules de duloxétine à libération retardée à 60 mg en insu. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été déterminé dans cette étude.

Études sur la lombalgie chronique

Données démographiques et plan des études : L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la prise en charge de la lombalgie chronique a été établie dans le cadre de deux études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo (HMEN et HMGC), de 12 à 13 semaines menées chez 637 patients adultes (âgés de 18 à 89 ans). Pour participer à l'étude, les patients devaient avoir reçu un diagnostic clinique de lombalgie chronique, ressentir une douleur presque tous les jours pendant au moins 6 mois et ne présenter aucun signe de radiculopathie ou de sténose spinale.

La principale mesure de l'efficacité dans les deux études a été la réduction de l'intensité de la douleur selon le score de la douleur moyenne sur 24 heures à l'échelle BPI, noté à l'échelle de Likert à 11 points (0 = aucune douleur; 10 = pire douleur). L'échelle d'amélioration d'après l'impression globale du patient (PGI-I), les taux de réponse (les patients rapportant une réduction d'au moins 30 % ou 50 % du score moyen de la douleur par rapport au début de l'étude) et le score d'interférence et d'intensité à l'échelle BPI ont servi de paramètres d'évaluation de l'efficacité complémentaires et secondaires.

Les plans de ces études sont résumés au tableau 17.

Tableau 17 : Essais cliniques qui ont établi l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la prise en charge de la lombalgie chronique

No. d'étude	Plan et durée de l'étude	Nombre de sujets (N)	Âge moyen et écart	Nombre des patients ayant terminé l'étude (%)	Score moyen initial de la douleur (écart-type) et écart	Efficacité primaire (variation moyenne des moindres carrés par rapport au début de l'étude)	Différence entre les traitements
HMGC	Étude parallèle, à double insu, à dose fixe, contrôlée par placebo de 12 semaines	N = 401 DLX 60 mg 1 f.p.j.= 198 Placebo = 203	Âge moyen = 54,14 ans Écart : 18,66-89,30 ans	DLX : 147 (74,2 %) Placebo : 156 (76,8 %)	BPI DLX : 5,84 (1,43), écart 4-10 Placebo : 5,75 (1,37), écart : 4-10	BPI DLX : -2,48 Placebo : - 1,80 (*p* = 0,001)	BPI - 0,68
HMEN	Étude parallèle, à double insu, à dose flexible, contrôlée par placebo de 13 semaines	N = 236 DLX 60/120 mg 1 f.p.j.* = 115 Placebo = 121	Âge moyen = 51,47 ans Écart : 20,01-84,59 ans	DLX : 84 (73 %) Placebo : 98 (81 %)	BPI DLX : 5,91 (1,59), écart 2-10 Placebo : 5,96 (1,66), écart 2-10	BPI DLX : -2,32 Placebo : -1,50 (*p* = 0,004)	BPI - 0,82

* Le groupe de traitement par 60/120 mg 1 f.p.j. est la population combinée des patients qui sont restés à une dose de 60 mg 1 f.p.j. ou qui sont passés à une dose de 120 mg 1 f.p.j. 1 f.p.j. = une fois par jour; DLX = duloxétine; BPI = *Brief Pain Inventory*

Résultats de l'étude

Étude HMGC : Dans le cadre de cette étude à dose fixe, les patients ne pouvaient pas utiliser d'autre agent analgésique alors qu'ils prenaient capsules de duloxétine à libération retardée. Après 12 semaines de traitement, les patients prenant 60 mg de capsules de duloxétine à libération retardée 1 f.p.j. présentaient une réduction de la douleur significativement plus importante par rapport au placebo (voir le tableau 17). Dès la première semaine, certains patients sous capsules de duloxétine à libération retardée ont ressenti une réduction de la douleur qui s'est poursuivie pendant toute l'étude. La plupart des mesures de l'efficacité complémentaires et secondaires corroborent le critère d'évaluation principal.

Étude HMEN : Dans le cadre de cette étude à dose flexible, les patients recevant capsules de duloxétine à libération retardée ont commencé le traitement avec une dose de 30 mg une fois par jour pendant une semaine pour améliorer la tolérabilité, puis sont passés à une dose de 60 mg une fois par jour (1 f.p.j.). Après 7 semaines de traitement avec 60 mg de capsules de duloxétine à libération retardée 1 f.p.j., les patients présentant des réponses sous-optimales au traitement (réduction de la douleur < 30

%) et qui ont toléré 60 mg de capsules de duloxétine à libération retardée une fois par jour sont passés à une dose de 120 mg. Les patients pouvaient continuer leur dose thérapeutique stable d'AINS ou d'acétaminophène tout en prenant capsules de duloxétine à libération retardée.

Après 13 semaines de traitement, les patients prenant 60 à 120 mg de capsules de duloxétine à libération retardée par jour présentaient une réduction de la douleur significativement plus importante par rapport au placebo (voir le tableau 17). Certains patients sous capsules de duloxétine à libération retardée ont ressenti une réduction de la douleur au cours de la première semaine après avoir commencé avec une dose de 60 mg et cette réduction a été maintenue tout au long des 13 semaines de la phase de traitement de courte durée. La plupart des mesures de l'efficacité complémentaires et secondaires corroborent le critère d'évaluation principal.

Études sur le traitement de l'arthrose

Données démographiques et plan des études : L'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou a été établie dans le cadre de deux études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo chez 780 patients adultes (âgés de 40 à 92 ans). Pour pouvoir participer à l'étude, les patients devaient répondre aux critères cliniques et radiographiques de l'American College of Rheumatology pour le diagnostic d'arthrose du genou et avoir ressenti une douleur au moins 14 jours par mois au cours des 3 derniers mois avant l'étude. Dans les deux études, l'échelle de Likert à 11 points (0 = pas de douleur; 10 = niveau maximal de la douleur) a été utilisée pour évaluer la gravité de la douleur. Le Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), l'échelle d'amélioration d'après l'impression globale du patient (PGI-I), les taux de réponse (les patients rapportant une réduction d'au moins 30 % ou 50 % du score moyen de la douleur par rapport au début de l'étude) et le score d'interférence et d'intensité de l'échelle BPI ont servi de paramètres d'évaluation de l'efficacité complémentaires et secondaires.

Les plans de ces études sont résumés au tableau 18.

Tableau 18 : Essais cliniques qui ont établi l'efficacité de capsules de duloxétine à libération retardée dans la prise en charge de la douleur associée à l'arthrose du genou

No. d'étude	Plan et durée de l'étude	Nombre de sujets (N)	Âge moyen et écart	Nombre des patients ayant terminé l'étude (%)	Score moyen initial de la douleur (écart-type) et écart	Efficacité primaire (variation moyenne des moindres carrés du score moyen de la douleur à l'échelle BPI ou sur 24 heures)	Différence entre les traitements

HMFG	Étude randomisée multicentrique, parallèle, à double insu, à dose flexible, contrôlée par placebo de 13 semaines	N = 256 DLX 60/120 mg 1 f.p.j.*: 128 Placebo: 128	Âge moyen = 62,5 ans Écart = 40-79 ans	DLX = 93 (73 %) Placebo : 111 (87 %)	DLX 60/120 : 6,07 (1,39), écart 3-10 Placebo : 6,14 (1,27), écart 4-9	DLX 60/120 : -2,29 Placebo : -1,61 (*p* = 0,005)	-0,68
HMGL	Étude randomisée multicentrique, parallèle, à double insu, à dose flexible, contrôlée par placebo de 10 semaines; DLX ajoutée à un schéma optimisé d'AINS	N = 524 DLX 60/120 mg 1 f.p.j.*: 264 Placebo: 260	Âge moyen = 61,0 Écart = 40-92 ans	DLX : 189 (72 %) Placebo : 199 (76 %)	DLX 60/120 : 6,27 (1,41), écart 2-10 Placebo : 6,36 (1,41), écart 4-10	DLX 60/120 : -2,46 Placebo : -1,55 (*p* = < 0,001)	-0,91

* Le groupe de traitement par 60/120 mg 1 f.p.j. est la population combinée des patients qui sont restés à une dose de 60 mg 1 f.p.j. ou qui sont passés à une dose de 120 mg 1 f.p.j. 1 f.p.j.= une fois par jour; DLX = duloxétine; BPI = *Brief Pain Inventory*

Étude HMFG *:* Dans cette étude à dose flexible de 13 semaines, 256 patients ont été randomisés pour recevoir capsules de duloxétine à libération retardée (128 patients; 73 % ont achevé l'étude) ou le placebo (128 patients, 87 % ont achevé l'étude).

Les patients présentaient au départ un score moyen de la douleur de 6 sur une échelle d'évaluation numérique allant de 0 (aucune douleur) à 10 (niveau maximal de douleur). Les patients randomisés pour recevoir les capsules de duloxétine à libération retardée ont commencé le traitement avec une dose de 30 mg une fois par jour pendant une semaine, puis sont passés à une dose de 60 mg une fois par jour (1 f.p.j.). Après 7 semaines de traitement avec 60 mg de capsules de duloxétine à libération retardée 1 f.p.j., les patients présentant des réponses sous-optimales au traitement (réduction de la douleur < 30 %) sont passés à une dose de 120 mg pour le reste de l'étude. Les patients ayant répondu au traitement ont continué de prendre 60 mg de capsules de duloxétine à libération retardée 1 f.p.j. Pour les analyses de l'efficacité, les données sur les deux doses de capsules de duloxétine à libération retardée ont été combinées, puis comparées au placebo. Les patients ayant de capsules de duloxétine à libération retardée 60/120 mg 1 f.p.j. ont signalé une réduction de la douleur significativement plus importante que ceux sous placebo selon le principal critère d'évaluation de l'efficacité, soit le score de la douleur moyenne sur 24 heures à l'échelle BPI (tableau 18). Les mesures secondaires de l'efficacité corroborent le principal critère d'évaluation.

Étude HMGL : Dans cette étude contrôlée par placebo et à dose flexible de 10 semaines, les patients souffrant de douleur associée à l'arthrose du genou et ayant un soulagement de la douleur inadéquat avec des AINS pendant deux semaines ont reçu capsules de duloxétine à libération retardée 60/120 mg/jour ou le placebo. Après un traitement à double insu de 8 semaines, les patients traités par duloxétine ont présenté une réduction de la douleur significativement plus importante que ceux sous

placebo selon le score de la douleur moyenne sur 24 heures (principale mesure de l'efficacité). Les résultats des deux critères d'évaluation de l'efficacité de contrôle, soit le Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) et l'échelle d'amélioration d'après l'impression globale du patient (PGI-I), ont également révélé une amélioration significativement plus importante chez les patients traités par capsules de duloxétine à libération retardée que chez les patients sous placebo. Les mesures secondaires de l'efficacité (p. ex. échelle BPI) corroborent également le principal critère d'évaluation.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Étude à jeun :

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, croisée, à dose unique (1 x 60 mg), portant sur Auro-Duloxétine (Auro Pharma Inc.) et [Pr]Sandoz Duloxétine® (Sandoz Canada Inc.), a été menée chez des hommes adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données des 45 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Duloxétine (1 x 60 mg de chlorhydrate de duloxétine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	1055,04 1201,76 (52,0)	1014,58 1147,80 (48,3)	104,0	97,8-110,6
ASC_I (ng·h/mL)	1123,56 1291,19 (55,4)	1080,77 1232,50 (51,5)	104,0	97,9-110,4
C_{max} (ng/mL)	57,76 62,05 (36,6)	54,10 58,65 (37,5)	106,8	100,5-113,4
T_{max}[3] (h)	5,0 (4,0-8,0)	5,00 (4,50 - 10,00)		
$T_{½}$[4] (h)	15,60 (30,0)	15,00 (26,0)		

[1]Auro-Duloxetine (duloxétine sous forme de chlorhydrate de duloxétine) capsules à libération retardée, 60 mg (d'Auro Pharma Inc.)
[2][Pr]Sandoz Duloxetine® (duloxétine sous forme de chlorhydrate de duloxétine) capsules à libération retardée, 60 mg (Sandoz Canada Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Étude après un repas :

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, croisée, à dose unique (1 x 60 mg), a été menée chez des hommes adultes en bonne santé, soumis à un régime hyperlipidique et hypercalorique. Cette étude portait sur l'Auro-Duloxétine (Auro Pharma Inc.) et la [Pr]Sandoz Duloxétine® (Sandoz Canada Inc.).

Un résumé des données des 45 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Duloxétine (1 x 60 mg de chlorhydrate de duloxétine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	1296,13 1459,70 (47,5)	1335,75 1467,48 (44,8)	97,0	92,0-102,3
ASC_I (ng·h/mL)	1385,54 1575,62 (50,6)	1427,77 1578,76 (47,5)	97,0	92,1-102,3
C_{max} (ng/mL)	55,27 60,69 (41,3)	53,19 56,86 (37,2)	103,9	97,2-111,1
T_{max}[3] (h)	9,00 (5,00 – 18,00)	10,00 (5,00 – 24,00)		
$T_{½}$[4] (h)	15,94 (29,3)	15,58 (22,2)		

[1]Auro-Duloxetine (duloxétine sous forme de chlorhydrate de duloxétine) capsules à libération retardée, 60 mg (d'Auro Pharma Inc.)
[2]Pr Sandoz Duloxetine® (duloxétine sous forme de chlorhydrate de duloxétine) capsules à libération retardée, 60 mg (Sandoz Canada Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

Les principales constatations faites après l'administration orale d'une dose de duloxétine à des souris, à des rats, à des chiens et à des singes avaient trait au SNC (p. ex. tremblements, convulsions, vomissements, mydriase, ptyalisme et hyperréactivité). Chez le rat et la souris, la dose létale médiane variait de 279 mg/kg à 595 mg/kg. Aucun décès n'est survenu chez les chiens et les singes qui ont reçu une seule dose allant jusqu'à 100 mg/kg, la plus forte dose étudiée.

Après l'administration alimentaire de chlorhydrate de duloxétine pendant 1, 3 ou 6 mois à des rats, des effets toxiques importants sont survenus surtout dans le groupe sous forte dose (0,08 % ou environ 50 mg/kg). Ces effets étaient : réduction du poids corporel moyen, du gain de poids corporel et de la

consommation alimentaire, induction modérée des enzymes microsomiques hépatiques associée à une augmentation du poids du foie, et vacuolisation lipidique hépatocellulaire minime à modérée dans la zone médiolobulaire, principalement chez les mâles.

Études de toxicité subaiguë et à long terme

L'administration de 3, 10 ou 30 mg/kg de duloxétine à des chiens pendant 1, 6 ou 12 mois a produit, des signes cliniques liés à la dose au niveau du SNC, y compris une réduction de la consommation alimentaire, des selles anormales, des vomissements et la mydriase, à cause de l'activité pharmacologique du composé. Les vomissements étaient l'effet limitant, car leur fréquence augmentait avec la dose. D'autres constatations avaient rapport au foie (induction d'enzymes microsomiques hépatiques, augmentation du poids du foie, élévation du phosphore des phospholipides du foie et hausse du nombre de lysosomes secondaires) et se limitaient surtout au groupe recevant 30 mg/kg. Les chiens recevant 3 mg/kg n'ont présenté aucun signe indésirable de toxicité.

Autres études de toxicité

La toxicité de la duloxétine administrée par voie intraveineuse a été évaluée chez le rat et le chien. L'administration de duloxétine à des rats Fischer 344 mâles et femelles par une perfusion intraveineuse quotidienne de 1, 5 ou 10 mg/kg pendant 30 minutes a occasionné une irritation excessive aux points d'injection. Une toxicité générale n'a pas été observée lors de l'administration de 1 mg/kg/jour pendant 15 jours. De même, l'administration intraveineuse quotidienne, pendant environ 30 minutes, de 1, 2,5 ou 5 mg/kg de duloxétine à des beagles pendant une période allant jusqu'à 15 jours n'a provoqué aucun signe de toxicité générale. Une irritation locale aux points d'injection a cependant empêché d'administrer la dose quotidienne de 5 mg/kg pendant plus de 10 jours.

Des études d'antigénicité ont indiqué que l'antigénicité de la duloxétine qui causait une hypersensibilité chez des cobayes se limitait à une anaphylaxie générale active chez les cobayes immunisés avec un haptène couplé à une protéine et conjugué avec un adjuvant. Chez la souris, la duloxétine n'était pas immunogène et ne possédait pas d'antigénicité causant une hypersensibilité. Par conséquent, le risque global que la duloxétine cause des effets indésirables allergiques chez l'humain est considéré comme minime.

Dans les études de dépendance, la duloxétine n'a pas manifesté de potentiel de dépendance chez le singe ni le rat.

On a analysé la toxicité dermique de même que l'irritation dermique et oculaire pour évaluer les risques professionnels de la duloxétine. Chez le lapin, la duloxétine était considérée comme non toxique et très peu irritante quand elle était administrée sur le derme. Elle avait une action corrosive sur l'œil.

Génotoxicité :

La duloxétine ne s'est pas révélée mutagène dans une batterie d'études de génotoxicité qui comprenait le test d'Ames de mutation génique chez des bactéries, l'analyse des aberrations chromosomiques des cellules ovariennes de hamsters chinois, le test du lymphome de souris, le test du micronoyau *in vivo* chez la souris, le test de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rat et le test d'échange

de chromatides sœurs sur cellules ovariennes de hamster chinois *in vivo*.

Cancérogénicité :

La duloxétine a été administrée à des rats et à des souris dans leur nourriture, pendant 2 ans. Chez les rats, l'administration alimentaire de doses de duloxétine allant jusqu'à environ 27 mg/kg/jour aux femelles (2,0 fois la dose humaine maximale recommandée [DHMR] en mg/m^2) ou environ 36 mg/kg/jour aux mâles (2,6 fois la DHMR en mg/m^2) n'a ni augmenté l'incidence des néoplasmes habituels ou inhabituels ni réduit le temps de latence d'un type quelconque de tumeur. Les rats recevant des concentrations alimentaires d'environ 30 mg/kg/jour présentaient des concentrations plasmatiques de duloxétine qui atteignaient de 3,5 à 12 fois les concentrations plasmatiques de patients recevant la DHMR.

Chez les souris femelles recevant la duloxétine à raison d'environ 144 mg/kg/jour (5 fois la DHMR en mg/m^2), on a constaté une incidence accrue de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires, mais ils ont été attribués à une induction enzymatique hépatique accompagnée d'une vacuolisation et d'une hypertrophie centrolobulaire. Les souris recevant des concentrations alimentaires d'environ 144 mg/kg/jour avaient des concentrations plasmatiques de duloxétine qui atteignaient de 3 à 11 fois les concentrations plasmatiques de patients recevant la DHMR. La pertinence clinique de ces données murines est inconnue.

Toxicité pour la reproduction et le développement :

La performance de reproduction n'était pas altérée chez les rats mâles recevant de la duloxétine oralement à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour ou environ 3,3 fois la DHMR en mg/m^2. Chez les rates recevant oralement 45 mg/kg/jour de duloxétine (3,3 fois la DHMR en mg/m^2), une toxicité sur la reproduction s'est manifestée par une réduction de la consommation alimentaire et du poids corporel maternels, une perturbation du cycle œstral, une diminution des indices de natalité et de survie des descendants ainsi qu'un ralentissement de la croissance des petits. Dans cette étude de fertilité des femelles, la dose sans effet observé (DSEO) en ce qui concerne la toxicité sur la mère, la reproduction et le développement était de 10 mg/kg/jour (environ 0,7 fois la DHMR en mg/m^2).

Les études sur le développement embryofœtal chez les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence de tératogénicité après l'administration orale de doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour (3,3 fois la DHMR en mg/m^2). Dans les études de reproduction du rat, les indices d'accouplement et de fertilité et les paramètres de la reproduction n'ont pas été modifiés par l'administration de doses de duloxétine allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (2,2 fois la DHMR en mg/m^2). Une réduction de la survie des ratons à 1 jour post-partum et une diminution du poids corporel moyen des ratons durant la période d'allaitement sont survenues après l'exposition des mères à 30 mg/kg/jour (2,2 fois la DHMR en mg/m^2). Une augmentation de la réactivité a été observée chez les ratons après l'exposition des mères à 10 et 30 mg/kg/jour (0,7 et 2,2 fois la DHMR en mg/m^2 respectivement). La croissance et la performance de reproduction des descendants n'ont pas été altérées par le traitement maternel par la duloxétine.

17. Monographies de référence

1. [Pr] CYMBALTA®, Capsules de duloxétine à libération retardée, 30 mg et 60 mg, numéro de contrôle de

la présentation 294797, Monographie de produit Eli Lilly Canada Inc. (2025-12-12).

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr] Auro-Duloxetine

Capsules de duloxétine à libération retardée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra d'Auro-Duloxetine. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'Auro-Duloxetine, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Blessures infligées à soi-même ou suicide :

- Les antidépresseurs, comme Auro-Duloxetine, peuvent augmenter le risque de pensées ou d'actions suicidaires chez certains enfants, adolescents et jeunes adultes au début du traitement ou lors d'une modification de la dose. L'utilisation d'Auro-Duloxetine n'est pas approuvée chez les enfants et les adolescents.
- **Si, à tout moment, vous pensez à vous faire du mal ou à vous tuer, informez-en votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital**. Une surveillance étroite par un professionnel de la santé est nécessaire dans cette situation.

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux :

- Au début du traitement par Auro-Duloxetine ou quand la dose est ajustée, vous pourriez vous sentir plus mal au lieu de vous sentir mieux. Des sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité pourraient apparaître ou s'aggraver.
- Pendant le traitement par Auro-Duloxetine, il est important que vous discutiez régulièrement avec votre professionnel de la santé de ce que vous ressentez. Votre professionnel de la santé vous surveillera de près pour détecter tout signe indiquant l'apparition ou l'aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux pendant que vous prenez Auro-Duloxetine.
- Vous pourriez trouver utile de parler à un membre de votre famille ou à un ami proche si vous êtes déprimé. Demandez-lui de lire le présent dépliant. Vous pourriez lui demander de vous dire
  - s'il croit que votre dépression s'aggrave;
  - s'il s'inquiète des changements qu'il observe dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou si votre comportement change, prévenez votre professionnel de la santé immédiatement. Ne décidez pas de votre propre chef d'interrompre la prise d'Auro-Duloxetine.

À quoi sert Auro-Duloxetine :

- **Lombalgie (douleur lombaire) chronique (persistante)**

- **Douleur chronique (persistante) associée à l'arthrose du genou**
- **Douleur associée à la fibromyalgie :** état caractérisé par une douleur diffuse
- **Douleur associée à la neuropathie diabétique :**
  - sensations de brûlure, de douleur lancinante, de picotement, d'élancement, de douleur permanente ou de choc électrique
  - la douleur peut être causée par le toucher, le froid, le chaud ou la pression
  - une perte de sensation est possible dans la région touchée
- **Dépression :**
  - tristesse, agitation, irritabilité, fatigue
  - changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, maux de tête ou maux et douleurs inexpliqués
- **Anxiété généralisée :** anxiété et inquiétude excessives

Comment fonctionne Auro-Duloxetine :

Auro-Duloxetine appartient à une classe de médicaments appelés « inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline » (IRSN). Auro-Duloxetine augmente l'activité de deux messagers chimiques (la sérotonine et la noradrénaline) produits par l'organisme dans le cerveau et d'autres parties du corps.

Dépression et anxiété

La dépression et l'anxiété sont des maladies mentales qui peuvent apparaître en cas de déséquilibre de certains messagers chimiques, comme la sérotonine et la noradrénaline, dans le cerveau. Auro-Duloxetine contribue à corriger ce déséquilibre et aide ainsi à soulager les symptômes émotionnels et physiques de la dépression et de l'anxiété.

Il est possible que vous remarquiez une atténuation des symptômes de dépression ou d'anxiété dans un délai de 1 à 4 semaines après le début du traitement par Auro-Duloxetine.

Douleur associée à la neuropathie diabétique, à la fibromyalgie, à l'arthrose du genou ou à la lombalgie chronique

Auro-Duloxetine augmente les taux de sérotonine et de noradrénaline, ce qui aide à atténuer la douleur chez les personnes atteintes de ces affections.

Il est possible que vous remarquiez une atténuation de vos symptômes de douleur dès la première semaine de votre traitement par Auro-Duloxetine.

Les ingrédients d'Auro-Duloxetine sont :

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de duloxétine

Ingrédients non médicinaux :
La capsule contient : Crospovidone, édétate disodique, hydroxypropylcellulose, phtalate d'hypromellose, hypromellose, gallate de propyle, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

L'enveloppe de la capsule contient :

Coiffe : Bleu FD&C no 2, gélatine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

Corps :

Teneur de 30 mg : Gélatine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

Teneur de 60 mg : Bleu FD&C no 2, gélatine, oxyde de fer jaune, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

L'encre contient : Oxyde de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxyde de potassium, propylèneglycol, gomme-laque et solution concentrée d'ammoniaque.

Auro-Duloxetine se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Capsules (à libération retardée); 30 mg et 60 mg duloxétine (sous forme de chlorhydrate de duloxétine).

N'utilisez pas Auro-Duloxetine dans les cas suivants :

- Vous avez moins de 18 ans
- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients dans chlorhydrate de duloxétine (voir la section « Quels sont les ingrédients dans d'Auro-Duloxetine? » ci-dessus)
- Vous êtes atteint d'insuffisance hépatique (trouble du foie). On parle de trouble du foie quand le foie ne peut pas effectuer ses fonctions habituelles
- Vous êtes atteint d'une maladie rénale grave
- Vous souffrez d'un glaucome à angle fermé non maîtrisé
- Vous prenez ou avez cessé de prendre au cours des 14 derniers jours :
    - des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) tels que de la phénelzine ou du moclobémide pour traiter une dépression
    - du linézolide pour traiter une infection
- Vous avez été exposé au cours des 14 derniers jours au bleu de méthylène, un colorant utilisé en chirurgie
- Vous avez pris ou prenez actuellement de la thioridazine pour traiter une psychose (maladie mentale grave)
- Vous prenez un médicament contre la dépression tel que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2
- Vous prenez certains antibiotiques comme la ciprofloxacine et l'énoxacine

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser d'Auro -Duloxetine, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Vous êtes atteint ou avez des antécédents de problèmes de foie ou de rein, de problèmes cardiaques

- Vous êtes atteint de diabète
- Vous êtes atteint ou avez des antécédents de crises convulsives
- Vous êtes atteint d'hypertension artérielle (haute pression). Auro-Duloxetine peut causer une augmentation de la pression artérielle
- Vous avez un faible taux de sodium dans le sang
- Vous êtes enceinte, planifiez une grossesse ou allaitez
- Vous consommez de l'alcool ou des drogues illicites; une consommation importante d'alcool pendant un traitement par Auro-Duloxetine peut entraîner de graves problèmes du foie et la mort
- Vous êtes allergique à un quelconque médicament
- Vous avez un trouble qui vous prédispose aux saignements ou avez un faible taux de plaquettes (un type de globules sanguins)
- Vous avez de la difficulté à uriner
- Vous avez un trouble héréditaire rare qui fait en sorte qu'il vous est déconseillé de consommer du sucre. d'Auro- Duloxetine contient du saccharose, un type de sucre. Les troubles en question sont les suivants :
    - Intolérance au fructose;
    - Malabsorption du glucose-galactose
    - Déficit en sucrase-isomaltase

Autres mises en garde :

Glaucome à angle fermé

Auro-Duloxetine peut causer une crise de glaucome aigu. Passer un examen de la vue avant de prendre Auro-Duloxetine pourrait aider à déterminer si vous présentez un risque de glaucome à angle fermé. Consultez un médecin sans tarder en cas de :

- douleur oculaire
- modifications de la vision
- gonflement ou rougeur de l'œil ou autour de l'œil.

Conduite et utilisation de machines :

Il se peut qu'Auro-Duloxetine provoque des étourdissements ou de la fatigue, surtout au tout début du traitement ou après une augmentation de la dose. Après avoir pris Auro-Duloxetine, attendez de voir comment vous vous sentez avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés :

Si vous êtes enceinte ou le devenez pendant votre traitement par Auro-Duloxetine, parlez des risques et des avantages des diverses options de traitement avec votre professionnel de la santé. Il est très important de continuer à prendre d'Auro -Duloxetine, sauf avis contraire de la part de votre professionnel de la santé.

Certaines femmes perdent beaucoup de sang rapidement pendant l'accouchement. Cette situation survient surtout quand le médicament a été pris pendant les 30 derniers jours de grossesse.

Certaines femmes ont accouché avant la date prévue, pour la plupart entre la 35e et la 36e semaine de grossesse.

Certains nouveau-nés dont la mère avait pris, durant la grossesse (et plus particulièrement au cours du dernier trimestre), un médicament de la même classe qu'Auro-Duloxetine ont présenté des complications à la naissance.

Certains nouveau-nés :

- ont nécessité une assistance respiratoire, une alimentation par sonde et une hospitalisation prolongée;
- avaient des difficultés à s'alimenter ou à respirer, des crises convulsives, les muscles tendus ou trop relâchés, ou étaient en proie à une agitation et à des pleurs continuels.

Normalement, ces symptômes disparaissent avec le temps, mais si votre bébé présente l'un de ces symptômes, communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

Risque de fracture :

Vous devez informer votre médecin si :

- vous êtes une personne âgée et avez récemment subi une fracture; ou
- vous avez appris que vous êtes atteint d'arthrose ou que vous présentez des facteurs de risque d'arthrose.

La prise d'Auro-Duloxetine peut augmenter votre risque de fracture. Cela est particulièrement vrai au tout début et peu après l'arrêt du traitement d'Auro-Duloxetine. Faites preuve d'une grande prudence afin d'éviter les chutes, particulièrement si vous êtes étourdi ou si vous êtes atteint d'hypotension.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :

Il s'agit d'un effet secondaire rare de la classe de médicaments à laquelle appartient d'Auro-Duloxetine. Ce syndrome peut mettre votre vie en danger et même s'avérer mortel. Il peut causer des perturbations graves du fonctionnement du cerveau, des muscles, de l'appareil digestif et du système nerveux. Cette réaction est plus susceptible de se produire si vous prenez d'Auro-Duloxetine conjointement avec certains autres médicaments. Veuillez-vous reporter à l'encadré ci-après intitulé « Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard ».

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris: médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves :

Les interactions médicamenteuses graves avec d'Auro-Duloxetine comprennent :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxidase (IMAO), utilisés pour traiter la dépression (tels que phénelzine, moclobémide, linézolide, bleu de méthylène). Ne prenez pas Auro-Duloxetine si vous prenez des IMAO ou avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours.

- Thioridazine, utilisée pour traiter la psychose.
- Médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants du CYP1A2. Ceux-ci comprennent :
    - Certains antibiotiques, comme la ciprofloxacine et l'énoxacine.
    - La fluvoxamine, utilisée pour traiter la dépression

Les produits suivants pourraient également interagir avec d'Auro-Duloxetine :

- Autres médicaments utilisés dans le traitement de la dépression :
    - inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) comme la fluoxétine, la venlafaxine et la paroxétine
    - antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et la désipramine
- Médicaments utilisés dans le traitement de la schizophrénie comme l'olanzapine et la rispéridone
- Médicaments utilisés dans le traitement du trouble bipolaire comme le lithium
- Médicaments qui pourraient avoir un effet sur la coagulation et l'éclaircissement du sang :
    - anticoagulants oraux comme la warfarine et le dabigatran
    - acide acétylsalicylique ou AAS
    - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour le traitement de la douleur et de la fièvre comme l'ibuprofène et le naproxène
- Certains médicaments utilisés dans le traitement des patients ayant des irrégularités du rythme cardiaque comme le flécaïnide et l'encaïnide
- Certains médicaments qui ont un effet sur la sérotonine, un messager chimique :
    - lithium
    - médicaments contenant du tryptophane, utilisés pour traiter le trouble bipolaire
    - millepertuis (Hypericum perforatum), un produit à base d'herbes médicinales souvent utilisé dans le traitement de la dépression
    - triptans, classe de médicaments parmi lesquels figurent le sumatriptan et le rizatriptan utilisés pour traiter la migraine
- Certains médicaments appartenant à la classe des opioïdes comme le fentanyl, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine
- Certains médicaments utilisés dans le traitement de la toux comme le dextrométhorphane (un sirop contre la toux)

En général, il faut limiter la consommation d'alcool à un minimum pendant un traitement par Auro-Duloxetine.

Comment utiliser d'Auro-Duloxetine :

- Une fois par jour, à peu près à la même heure tous les jours.

- **Avaler les capsules entières avec de l'eau.**
- Prendre-il avec ou sans aliments, bien qu'au début du traitement, les aliments puissent aider à réduire les nausées.
- Prendre ce médicament tel qu'il vous a été prescrit. NE PAS en donner à une autre personne, car elle pourrait ressentir des effets secondaires indésirables pouvant être graves.
- NE PAS mâcher, écraser ou ouvrir les capsules ni saupoudrer le contenu sur les aliments ou le mélanger à des liquides.
- Si vous ouvrez ou brisez accidentellement une capsule, évitez tout contact avec la poudre et lavez les résidus de poudre dès que possible avec de l'eau. Si la poudre entre en contact avec vos yeux, rincez-les immédiatement avec de l'eau et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose habituelle chez l'adulte est de 60 mg une fois par jour.

Patients âgés souffrant de trouble d'anxiété généralisée :

La dose initiale est de 30 mg une fois par jour. Après deux semaines, il se peut que votre professionnel de la santé augmente la dose à 60 mg une fois par jour.

Votre professionnel de la santé modifiera peut-être votre dose durant votre traitement. N'augmentez jamais la quantité d'Auro-Duloxetine que vous prenez à moins que votre professionnel de la santé ne vous le demande.

Votre traitement par Auro-Duloxetine devrait durer plusieurs mois ou plus, selon les directives de votre professionnel de la santé.

Arrêt du traitement par Auro-Duloxetine :

N'arrêtez PAS de prendre d'Auro-Duloxetine sans en avoir parlé avec votre professionnel de la santé. Vous éviterez peut-être ainsi les symptômes liés à l'arrêt du traitement. Suivez les directives de votre professionnel de la santé, qui vous recommandera possiblement de réduire graduellement la dose que vous prenez.

Patients traités pour la douleur d'origine neurologique causée par le diabète :

Continuez à voir votre professionnel de la santé régulièrement pour la prise en charge adéquate de votre diabète, ce qui vous permettra de maîtriser votre glycémie et d'éviter d'autres lésions nerveuses. Il est important que vous continuiez à faire votre examen des pieds tous les jours.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Auro-Duloxetine, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Revenez ensuite à la posologie régulière. Ne pas prendre deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'Auro-Duloxetine :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez d'Auro-Duloxetine. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Constipation
- Diarrhée
- Étourdissements
- Sécheresse buccale
- Dysfonction érectile (difficulté d'obtenir ou de maintenir une érection)
- Fatigue
- Maux de tête
- Insomnie (difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi)
- Diminution de l'appétit
- Augmentation de la transpiration
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Somnolence
- Vomissements

Il a été démontré que ces effets secondaires diminuent avec un traitement continu. Communiquez avec votre professionnel de la santé si :

- l'un des effets secondaires susmentionnés vous nuit gravement
- vous ressentez d'autres effets secondaires non mentionnés.

Certains des effets secondaires susmentionnés peuvent être liés à la dose que vous prenez. Votre professionnel de la santé déterminera s'il convient de la modifier.

Ce médicament risque d'accentuer la baisse du désir, de la performance et de la satisfaction sur le plan sexuel que peuvent déjà provoquer la dépression et l'anxiété.

Des symptômes peuvent aussi être liés à l'arrêt du traitement par Auro-Duloxetine :

- Anxiété
- Diarrhée
- Étourdissements

- Fatigue
- Maux de tête
- Insomnie
- Irritabilité
- Douleurs musculaires
- Nausées
- Sensations anormales (d'engourdissement, de picotement, de brûlure ou de Fourmillement)
- Cauchemars
- Somnolence
- Transpiration abondante
- Vertige (sensation de tournoyer en restant immobile)
- Vomissements

Ces symptômes disparaissent habituellement sans qu'un traitement soit nécessaire. Dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé si vous avez l'un de ces symptômes ou tout autre symptôme.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Réactions allergiques : éruptions cutanées ou urticaire seulement		√	
Glaucome à angle fermé : douleur oculaire, modifications de la vision et gonflement ou rougeur de l'œil ou autour de l'œil			√
Hallucinations : perception d'images ou de sons qui ne sont pas réels		√	
Manies : comportements hyperactifs et fuites des idées		√	
Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux : sentiment de détachement, de fébrilité, d'agitation, de colère, d'agressivité, de nervosité ou d'irritabilité		√	
Problèmes de débit urinaire		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique grave : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Convulsions : perte de connaissance et tremblements incontrôlables (« crise »)			√
Idées de mort ou idées suicidaires : pensées qui incitent à se faire du mal ou à faire du mal aux autres			√
Très rare			
Acathisie : nervosité, incapacité à rester assis ou debout		√	
Hémorragie gastro-intestinale (saignement dans l'estomac, l'intestin grêle ou le gros intestin) : présence de sang dans les selles, selles noires, présence de sang dans la vomissure		√	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : maux de tête, fatigue, faiblesse, confusion, altération de la mémoire, en plus de douleur, raideur ou mauvaise coordination des muscles		√	
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, manque d'appétit		√	
Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : la plupart ou tous les symptômes suivants forte fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements, secousses, constrictions et raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination, battements de cœur rapides, changements dans la pression artérielle, confusion, hallucinations, nervosité, agitation extrême pouvant progresser vers une perte de connaissance et le coma			√
Inconnue			
Érythème multiforme (réaction cutanée grave) : n'importe quelle combinaison de ces symptômes démangeaisons, éruption cutanée, rougeurs, vésication (apparition de bulles) et desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales et			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser ce médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou de douleurs articulaires			
Augmentation du taux de sucre dans le sang : besoin très fréquent d'uriner, sensation de soif et de faim	√		
Faible taux de plaquettes (un type de globules sanguins) : bleus, saignements, fatigue et faiblesse		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie haute de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher			√
Syndrome de Stevens-Johnson (réaction cutanée grave) : fièvre, mal de gorge, toux, yeux qui brûlent puis enflure du visage et de la langue, urticaire, douleurs, éruption cutanée, vésication (apparition de bulles) et desquamation de la peau et/ou de la bouche, du nez et des yeux			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

- Conserver les capsules dans leur emballage d'origine.
- Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C).
- Conserver l'emballage dans un endroit sec.
- Conserver l'emballage à l'abri de la lumière directe du soleil.
- Utiliser les capsules avant la date de péremption imprimée sur l'emballage. N'utilisez PAS ce médicament après cette date.
- Retournez les capsules restantes ou dont la date de péremption est passée à votre pharmacien.

Pour en savoir plus sur d'Auro-Duloxetine :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); le site Web du fabricant http://www.auropharma.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-648-6681.

Le présent dépliant a été rédigé par Auro Pharma Inc.

Date d'approbation : 20 juillet 2026