

Janvier 2008

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique CYMBALTA® - ELI LILLY Nederland BV

Dénomination

CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante
CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante

Substance active

Duloxétine

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Espagne/Suède)

AMM : 17 décembre 2004

Date de Commercialisation en France : 3 janvier 2008

Indications, contre-indications et posologies

La duloxétine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, est indiquée, chez l'adulte :

- dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés),
- dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique.

L'utilisation de Cymbalta® est déconseillée chez les enfants et les adolescents.

Cymbalta® est contre-indiqué chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère, une maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique, ou une tension artérielle élevée non équilibrée, ainsi qu'en cas d'association à la fluvoxamine, à la ciprofloxacine, à l'énoxacine ou aux Inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la Mono-Amine Oxydase (IMAO). Cymbalta® ne doit être administré pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels (symptômes de sevrage). La duloxétine étant excrétée dans le lait maternel, Cymbalta® est déconseillé au cours de l'allaitement.

La dose recommandée de duloxétine est de 60 mg une fois par jour. En cas de réponse insuffisante chez le sujet diabétique présentant une douleur neuropathique périphérique, la posologie pourra être augmentée.

Chez le sujet présentant un épisode dépressif caractérisé, la réponse thérapeutique apparaît généralement après 2 à 4 semaines de traitement. Après obtention de l'effet thérapeutique attendu, il est recommandé de poursuivre le traitement plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. Chez le sujet diabétique présentant une douleur neuropathique périphérique, la réponse thérapeutique doit être évaluée après 2 mois de traitement.

Lors de l'arrêt du traitement par Cymbalta®, la dose devra être progressivement diminuée, sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réaction de sevrage.

Profil de sécurité d'emploi

A ce jour, dans le cadre des études cliniques, toutes indications confondues (y compris indications de la duloxétine à l'étranger : incontinence urinaire d'effort et troubles anxieux généralisés), le profil de sécurité d'emploi de la duloxétine a été évalué chez plus de 27 000 patients, dont plus de 9 000 dans des études contrôlées versus placebo. Parmi eux, près de 11 000 étaient traités pour un épisode dépressif majeur et 1 400 pour des douleurs neuropathiques diabétiques ; environ 1 700 ont été exposés pendant au moins 6 mois, 660 l'ont été au moins 1 an. Dans les études contrôlées Cymbalta® versus placebo, les effets indésirables les plus fréquents, retrouvés avec une incidence supérieure à 5% par rapport au placebo, sont : troubles gastro-intestinaux (nausées, bouche sèche et constipation), insomnie, sensations vertigineuses, somnolence, hypersudation et baisse de l'appétit.

Toutes indications confondues, près de 10 millions de sujets ont été exposés à la duloxétine permettant ainsi la mise en évidence de deux risques principaux :

- un risque d'hépatotoxicité. Des cas d'atteintes hépatiques parfois graves (ictère et insuffisance hépatique aigue), principalement de type cytolytique, ont été rapportés, le plus souvent pendant les premiers mois de traitement. La duloxétine doit être administrée avec précaution chez les patients traités par d'autres médicaments connus pour avoir entraîné des atteintes hépatiques.
- un risque de survenue de syndrome de Stevens-Johnson.

A ce jour, le risque de survenue d'autres effets indésirables ne peut être exclu. Doivent être considérés :

- certains groupes à risque ou populations non étudiés : sujets de moins de 18 ans, femmes enceintes, insuffisants rénaux et hépatiques sévères.
- le risque d'idées suicidaires, de comportements suicidaires ou de suicides, qui pourrait être augmenté en début de traitement. Une surveillance étroite des patients, en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner la prise en charge médicamenteuse spécialement au début du traitement et lors de changements de dose. Bien qu'aucun lien de causalité entre l'utilisation de Cymbalta® et la survenue de tels effets ne soit établi, le risque suicidaire est une préoccupation commune à toutes les classes d'antidépresseurs.
- le risque cardiovasculaire, la duloxétine étant associée à une augmentation de la pression artérielle et à une hypertension artérielle cliniquement significative chez certains patients. Cymbalta® doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypertension artérielle et/ou une cardiopathie ainsi que chez ceux dont l'état peut être aggravé par une augmentation de la fréquence cardiaque ou par une augmentation de la pression artérielle.
- le risque d'hyperglycémie et d'augmentation de l'hémoglobine glyquée (HbA 1c) chez les patients diabétiques.
- le risque de survenue d'accidents hémorragiques lors de l'administration concomitante de duloxétine et de certains anticoagulants oraux (warfarine).

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

1/ la mise en place de deux études observationnelles de cohorte :

- l'une est réalisée dans le cadre d'une enquête auprès des prescripteurs (Royaume-Uni). Incluant de 10 000 à 12 000 patients traités par Cymbalta®, elle permettra, d'une part, d'évaluer la sécurité d'emploi du produit et, d'autre part, d'en caractériser l'utilisation (caractéristiques des patients, indications du traitement, ...).
- l'autre, réalisée rétrospectivement à partir d'une base de données américaine de remboursements, a pour but d'évaluer la sécurité hépatique et cardiaque de Cymbalta® et prévoit d'inclure au minimum 30 000 sujets dépressifs traités par Cymbalta®. La base de remboursement, en colligeant notamment des données chez les patients dépressifs traités (duloxétine, venlafaxine, nefazodone, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ou non traités, et chez patients non dépressifs non traités, permettra de comparer les incidences des événements hépatiques et cardiovasculaires dans chaque groupe de sujets.

2/ le génotypage du gène codant pour le CYP2D6 chez les patients présentant un événement hépatique grave, afin d'évaluer la contribution du génotype CYP2D6 dans le développement d'une hépatotoxicité.

3/ la réalisation d'une étude de pharmacodynamie, conduite chez le sujet sain, afin de caractériser les effets anticoagulants de la warfarine lorsque cette dernière est administrée simultanément avec la duloxétine.

En complément du PGR européen, l'Afssaps :

- a mis en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance,
- a demandé une étude d'utilisation sur le territoire national.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Cymbalta® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/H-572-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cymbalta/cymbalta.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche :
N. Deleau, J-P. Fagot, A. Tricotel (Afssaps)