

# Compte rendu de séance

CT0120160  
 13/09/2016  
 Direction de la Surveillance  
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
 Dr. Patrick Maison

## Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201607

Séance du mardi 13 septembre 2016 de 09h30 à 17h30 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	X	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	X	
Siamak DAVANI	Membre	X	
Antoine PARIENTE	Membre	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		X
Marion SASSIER	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Anne DAUTRICHE	Membre	X	
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente		X
Michel MALLARET	Membre	X	
Régis BORDET	Membre		X
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre		X
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		X
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre		X
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		X
Mélissa YELEHE-OKOUMA	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		X
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		X
Fanny ROCHER	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre		X
Malak Abou TAAM	Suppléante	X	
Eric BELLISSANT	Membre		X
Elisabeth POLARD	Suppléante	X	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	X	
Patrick MISMETTI	Membre		X

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Claire GUY	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	X (par telephone – Tramadol)	
Florence MOULIS	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		X
Laure THOMAS	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Virginie FULDA	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre		X
Sylvine PINEL	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre		X
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre		X
Caroline PECRIAUX	Suppléante	X	
Lorène VERGUET Interne - Limoges	Interne CRPV	X	
Marie-Gabrielle PHILIPOT Interne -FWD	Interne CRPV	X	
Julie DOUILLARD-HEGP	Interne CRPV	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	X	
Claire FERARD	Représentant PRAC	X	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Dorian BIDON	Interne	X	
<b>Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux</b>			
Irène BIDAULT	Evaluateur	X	
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	X	
Julia PORTEBOIS	Evaluateur	X	
Alexandre Bastien	Interne	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES</b>			
<b>Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS</b>			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	X	
Marie GADEYNE	Evaluateur	X	
Céline CHARTIER	Evaluateur	X	
<b>Produits en Oncologie Solide</b>			
Pascale WECHSLER	Evaluateur	x	
Emilie BRETON	Evaluateur	x	
<b>Produits en Hémo-vigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques</b>			
Isabelle SAINT-MARIE			
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE</b>			
<b>Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie</b>			
Gwennaëlle EVEN	Evaluateur	X	
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Souad FAIDI	Evaluateur	X (cas marquants)	
<b>Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie</b>			
Muriel ECHMANN	Evaluateur		
Elise TOURNIEUX	Evaluateur		
Benjamin BURRUS	Evaluateur		
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	X	
Carine CONDY	Evaluateur	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
<b>Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac</b>			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES</b>			
<b>Produits en Virologie et Thérapie</b>			
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	X	
Aurélie VITORES	Evaluateur	X	
<b>Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares</b>			
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	
<b>Produits Vaccins, Antifongiques et Antiparasitaire</b>			
Alexis JACQUET	Evaluateur	x	
Ingrid CLAVERIE-CHAU	Evaluateur	x	

## Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 13 septembre 2016.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<b><u>1. Introduction</u></b>	Pour adoption	
<b><u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u></b>		
2.1 Suivi national de pharmacovigilance de l’aripiprazole	Pour avis	
2.2 Suivi national de pharmacovigilance du tramadol	Pour avis	
<b><u>3. Tour de Table &amp; questions diverses</u></b>		Non

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance de l'aripiprazole</b>
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Montpellier

### Suivi national de pharmacovigilance de l'aripiprazole

#### 1. Introduction

Nom commercial	Abilify®	Abilify® Maintena	Aripiprazole Focus® Aripiprazole Sandoz® Aripiprazole Teva®
DCI	Aripiprazole		
Forme pharmaceutique	comprimé, comprimé orodispersible, solution injectable	Suspension injectable à libération prolongée	Comprimé
Classe pharmacologique	Autres antipsychotiques, code ATC: N05AX12		
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Pays rapporteur : Portugal Co- rapporteur : Grèce)		
Titulaire de l'AMM	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.		

Les indications de Abilify® sont les suivantes :

- traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 15 ans ou plus,
- traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par l'aripiprazole,
- traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusque 12 semaines.

Abilify Maintena® (forme à libération prolongée) est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

Seuls les génériques SANDOZ et TEVA ont les mêmes indications que Abilify®. Les génériques FOCUS possèdent uniquement l'indication schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans ou plus.

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique caractérisé par une forte affinité agoniste partielle pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1a et une activité antagoniste pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2a.

Le métabolisme hépatique de l'aripiprazole fait intervenir les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6.

Le 12 février 2016, un point d'information intitulé « Mise en garde sur l'utilisation hors AMM de l'aripiprazole et sur le risque de suicide » a été publié sur le site internet de l'ANSM. Cette communication a été réalisée suite au suicide d'un enfant de 13 ans atteint d'autisme et traité hors AMM par l'aripiprazole. Parallèlement, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place afin de faire le point sur le profil de sécurité des spécialités à base d'aripiprazole.

En mars 2016, sur demande de l'ANSM, une lettre aux professionnels de santé a été envoyée par les laboratoires aux psychiatres, pédopsychiatres, pédiatres, médecins généralistes et pharmaciens d'officine afin de leur rappeler les indications de l'aripiprazole et les précautions d'emploi liées au risque de suicide.

Les risques importants identifiés dans le PGR européen de Abilify® sont les symptômes extrapyramidaux (SEP), incluant les dyskinésies tardives et le syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Les risques importants potentiels sont les suivants : convulsions, hyperglycémie et diabète, suicides et événements associés, hypotension orthostatique et dyslipidémies.

## **2. Méthode**

L'ensemble des cas graves enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et l'ensemble des cas graves notifiés aux laboratoires Otsuka jusqu'au 31 décembre 2015 ont été pris en compte dans cette analyse. Les données de pharmacovigilance des laboratoires commercialisant des génériques étant dérisoires au 31 décembre 2015, celles-ci n'ont pas été prises en compte.

Les recherches bibliographiques se sont basées à la fois sur les données Medline et sur les données présentes dans les rapports de sécurité soumis par le laboratoire (PSUR).

## **3. Résultats et discussion**

Sur la période de ce suivi, 1654 cas graves ont été rapportés :

- 491 cas graves ont été rapportés aux CRPV et enregistrés dans la BNPV,
- 1475 cas graves pour Abilify® et 68 cas graves pour Abilify® Maintena ont été rapportés au laboratoire,
- 364 doublons ont été identifiés.

### Décès

Au total, 112 cas de décès ont été rapportés dont 46 cas de suicide (41,1%), 22 cas de décès d'origine cardiaque (19,6%) et 17 cas de mort subite (15,4%).

Un cas est rapporté chez l'enfant. Il s'agit d'un cas de suicide survenu chez un enfant de 13 ans. Quinze cas concernent des patients de plus de 65 ans.

### Troubles neurologiques

Cinquante-huit cas de SMN ont été rapportés dont 2 cas chez des enfants de 5 et 6 ans atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (prescription hors AMM).

Cent quatorze cas de troubles neurologiques autres (akathisie, dyskinésies aiguës, dyskinésies tardives) ont été rapportés. Six cas concernent des enfants âgés de 13 à 16 ans (8,3 %) et 21 cas des patients de plus de 65 ans (18,4 %). Aucun nouveau signal n'est identifié.

### Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires rapportés sont des allongements de l'intervalle QT (14 cas), des torsades de pointes (2 cas), des atteintes myocardiques (3 cas dont 2 cas rapportant également une utilisation de la clozapine), des effets thromboemboliques (44 cas) et des infarctus du myocarde (7 cas). Seize cas d'arrêt cardiaque ont également été rapportés. Aucun nouveau signal n'est identifié.

### Troubles métaboliques

Les effets indésirables rapportés sont des hyperglycémies (46 cas), des prises de poids (34 cas) et des dyslipidémies (18 cas). Aucun nouveau signal n'est identifié.

### Conduites suicidaires

Sur la période de ce suivi, 46 cas de suicides, 81 cas de tentatives de suicide et 25 cas d'idées suicidaires ont été rapportés. Parmi les cas de suicides, l'indication rapportée était psychose/schizophrénie (71,1%), bipolarité/trouble de l'humeur (13,3 %) ou non précisée (13,3 %). Un cas de suicide a été rapporté dans le cadre d'une utilisation hors-AMM chez un enfant de 13 ans. Aucun nouveau signal n'est identifié.

### Conduites addictives et troubles compulsifs

Vingt-quatre cas de conduites addictives et de troubles compulsifs ont été rapportés. Ce sont essentiellement des addictions aux jeux d'argent (17 cas), des achats compulsifs (3 cas), des addictions au sexe (2 cas), une addiction à la nourriture (1 cas) et une addiction multiple (1 cas). Seul le jeu pathologique et l'hypersexualité sont mentionnés dans le RCP et la notice en tant qu'effets indésirables susceptibles de survenir chez les patients traités par l'aripiprazole. Ces effets indésirables peuvent être expliqués par le profil particulier agoniste partiel de l'aripiprazole sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3.

### Populations particulières

La sécurité de l'utilisation de l'aripiprazole a été étudiée au cours de la grossesse, chez l'enfant et dans la population gériatrique. Les cas rapportés ne mettent pas en évidence de risque particulier durant la grossesse mais le recul demeure insuffisant. Chez l'enfant, le risque de survenue de troubles neurologiques (akathisies et SMN) et psychiatriques (28% des effets indésirables graves chez les moins de 18 ans) est à suivre.



#### **4. Conclusion et propositions du rapporteur**

En conclusion, compte tenu des données présentées et du profil pharmacologique particulier de l'aripiprazole, le CRPV de Montpellier est favorable à une information médicale et pharmacologique sur ce produit à l'attention des professionnels de santé.

Le CRPV est favorable au maintien de ce suivi national de pharmacovigilance et propose un suivi renforcé de l'utilisation dans la population pédiatrique, du mésusage, du risque de suicide et des effets indésirables liés aux propriétés pharmacologiques de l'aripiprazole notamment les conduites addictives. Le CRPV de Montpellier est également favorable au suivi des risques cardiovasculaires (allongement de l'intervalle QT, effets thromboemboliques, morts subites) et de l'utilisation au cours de la grossesse.

#### **5. Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Le CTPV est en attente des données de l'enquête réalisée par le CRPV de Marseille portant sur les interactions pharmacodynamiques de l'aripiprazole avec les autres antipsychotiques. Compte tenu de son profil pharmacologique particulier, une inefficacité des traitements antipsychotiques utilisés en association est suggérée. Le CRPV de Marseille s'est engagé à fournir son rapport pour novembre 2016.

La Direction Produit a précisé que le risque d'addiction (hypersexualité, jeu pathologique, achats compulsifs) lié à l'effet agoniste partiel dopaminergique ainsi que l'interaction avec les autres antipsychotiques étaient en cours de discussion au niveau européen.

Une communication auprès des professionnels de santé sur le profil pharmacologique de l'aripiprazole pourra être envisagée après l'évaluation de l'ensemble des données.

Par ailleurs, il a été annoncé que l'étude de l'utilisation des neuroleptiques réalisée par l'unité de pharmacovigilance du CHU de Bordeaux à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) mettait en évidence une utilisation stable des neuroleptiques en France entre 2007 et 2013. Cette étude montre également une utilisation encore limitée de l'aripiprazole chez les sujets jeunes bien que en progression.

Il a été souligné que l'aripiprazole était le seul antipsychotique ayant des indications en pédiatrie dans le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire. Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommande également l'utilisation de l'aripiprazole chez les enfants atteints du syndrome de Gilles de la Tourette.

#### **6. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

L'avis du CTPV sur les propositions du CRPV de Montpellier sera rendu après présentation des données de l'enquête réalisée par le CRPV de Marseille sur l'interaction pharmacodynamique potentielle entre l'aripiprazole et les autres antipsychotiques. Les données de cette enquête devront être présentées au CTPV avant la fin de l'année (décembre 2016 au plus tard).

<b>Nom du dossier</b>	<b>Suivi national de pharmacovigilance du tramadol</b>
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Toulouse

### Références documentaires

Rapports et présentations du CRPV de Toulouse

### Suivi national de pharmacovigilance du tramadol

#### 1. Introduction

Le tramadol est un agoniste des récepteurs opioïdes mu et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses. Il est métabolisé essentiellement dans le foie par le cytochrome CYP2D6 en plusieurs métabolites, dont seul le O-desmethyltramadol est actif (2 à 4 fois plus que le tramadol).

	PRINCEPS tramadol seul	
Nom commercial	CONTRAMAL®	TOPALGIC®
DCI	Chlorhydrate de tramadol	Chlorhydrate de tramadol
Formes pharmaceutiques et dosages	100mg/2ml SI 100 mg/ml SB 50 mg gél LP100mg cp LP 150mg cp LP 200 mg cp	100mg/2ml SI 100 mg/ml SB 50 mg gél LP100mg cp LP 150mg cp LP 200 mg cp
Classe pharmacologique	N02AX02	N02AX02
Indication	Traitement des douleurs modérées à intenses	Traitement des douleurs modérées à intenses
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1	Liste 1
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale Procédure de reconnaissance mutuelle (formes LP)	Procédure nationale Procédure de reconnaissance mutuelle (formes LP)
Titulaire d'AMM / Exploitant	GRUNENTHAL	SANOFI

Le suivi national des spécialités à base de chlorhydrate de tramadol a été initié en 2010 suite au retrait du dextropropoxyphène afin d'évaluer un éventuel report de prescriptions sur le tramadol et l'apparition d'effets indésirables graves ou inattendus. Un premier rapport de ce suivi en population générale a été présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de février 2012 et à la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) de mai 2012. En février 2016, un rapport a été présenté avec un focus particulier sur les cas observés après utilisation du tramadol en pédiatrie, du fait de cas d'erreurs médicamenteuses ayant été rapportés.

Ce nouveau rapport en population générale est le deuxième issu du suivi national.

#### 2. Méthode

Les cas graves codés en « suspect » ou « interaction » issus de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des laboratoires commercialisant le tramadol, rapportés chez les adultes entre le 01/08/2011 et le 31/12/2015 ont été analysés. Une analyse des PSURs et une recherche bibliographique ont également été effectuées.

#### 3. Résultats et discussion

Une augmentation modérée des ventes de spécialités à base de tramadol seul de l'ordre de 11,1 % entre 2011 et 2015 a été observée. A l'inverse, une diminution des ventes de l'association tramadol/paracétamol de l'ordre de 11,1% est notée. Les notifications d'effets indésirables graves avec le tramadol ont augmenté de façon parallèle jusqu'en 2013 puis se sont stabilisées.

1662 cas graves issus de la notification spontanée ont été analysés, 1512 provenant de la BNPV et 150 des laboratoires. L'âge moyen était de 61,6 ans et plus de femmes étaient concernées (58%). Les surdosages représentaient près de 10% des déclarations, les effets indésirables plus de 80% et les cas de pharmacodépendance 1%. Les cas évoluaient vers une guérison sans séquelles dans 70% des situations et les décès correspondaient à 3,8% des cas.

Comme attendu, les effets indésirables les plus fréquents étaient neurologiques (sommolence, coma, crise convulsive, vertige), psychiatriques (confusion, hallucination) et gastro-intestinaux (nausée, vomissement).

Parmi les effets graves inattendus et médicalement confirmés, ont été rapportés des hyponatrémies (32 cas, 1,9%), des syndromes sérotoninergiques (en association avec d'autres médicaments pourvoyeurs ou avec du tramadol seul dans le cadre de surdosages : 24 cas, 1,4%), des élévations de l'INR par interaction tramadol - AVK (29 cas, 1,7%, dont 4 avec le tramadol pour seul suspect).

Les affections hépato-biliaires ont été de même retrouvées pour 8,3% des cas (138 cas). Les atteintes étaient principalement cholestatiques lorsque le tramadol était le seul médicament impliqué (8 cas dont 5 atteintes cholestatiques) et cytolytiques lorsque le tramadol était associé au paracétamol (14 cas dont 11 atteintes cytolytiques). Dans les autres cas, le tramadol était associé au paracétamol et à d'autres médicaments (81 cas). L'hypothèse physiopathologique de l'hépatotoxicité du paracétamol majorée en association avec le tramadol serait une déplétion des stocks de glutathion par ce dernier (par action sur le récepteur  $\mu$ ) entraînant une diminution de la détoxification du N-acétylbenzoquinone-imine (métabolite du paracétamol potentiellement hépatotoxique)<sup>1 2</sup>. Dans la littérature, un case-report de 2003 relatant une hépatite fulminante lors d'un surdosage en tramadol seul a été rapportée<sup>3</sup>.

D'autres signaux semblent émerger mais nécessitent des données complémentaires :

- *les affections dermatologiques généralisées*. 20 cas d'affections bulleuses dont 3 syndromes de Lyell, 6 syndromes de Stevens-Johnson, 9 cas de PEAG, 8 cas de DRESS et 10 cas de purpura ont été retrouvés. Cependant, l'imputabilité du tramadol est jugée douteuse pour ces cas,
- *les affections cardiaques rythmiques* à type de fibrillation auriculaire (5 cas dont 3 avec le tramadol seul suspect) et de troubles du rythme ventriculaire (4 cas) ainsi que les arrêts cardiaques (16 cas) ont alertés le CRPV rapporteur. Cependant il est difficile de tirer des conclusions sur la base de ces informations,
- *les affections hématologiques* (neutropénies 41 cas et thrombopénies 18 cas) ont été rapportés à de nombreuses reprises bien que le plus souvent associées à d'autres co-suspects. Après analyse précise de chaque observation, l'imputabilité du tramadol dans leur survenue semble être douteuse mais ne peut être exclue,
- *les syndromes sérotoninergiques en cas de surdosage* (3 cas rapportés avec tramadol seul),
- *les pancréatites* (24 cas dont 1 avec tramadol seul suspect et 3 avec tramadol-paracétamol seuls suspects).

#### **4. Conclusion et propositions du rapporteur**

Le CRPV rapporteur conclut que certains signaux déjà mis en évidence lors du précédent suivi se confirment (hypoglycémies<sup>4</sup>, hyponatrémies, syndrome sérotoninergique et élévations d'INR en cas d'interaction avec les AVK) et un nouveau émerge (affections hépato-biliaires) ; le profil des atteintes hépatiques semble être plutôt cholestatique avec le tramadol seul et cytolytique en cas d'association au paracétamol.

Ainsi, le CRPV rapporteur a proposé :

- l'ajout en section 4.8 des cholestases pour le tramadol et des cytolyses hépatiques en cas d'association au paracétamol,
- le maintien du suivi des hyponatrémies, malgré le fait que le PRAC ait réfuté ce signal en juin 2016,
- l'harmonisation des RCP des spécialités de tramadol pour les sections 4.5 afin d'y mentionner l'interaction tramadol-AVK et le syndrome sérotoninergique avec la notion qu'un rectificatif de classe était en cours à l'ANSM,

<sup>1</sup> Loughrey MB, Loughrey CM, Johnston S, O'Rourke D. Fatal hepatic failure following accidental tramadol overdose. *Forensic Sci. Int.* 2003;134:232-3.

<sup>2</sup> Skoulis NP, James RC, Harbison RD, Roberts SM. Depression of hepatic glutathione by opioid analgesic drugs in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1989;99:139-47.

<sup>3</sup> Loughrey MB, Loughrey CM, Johnston S, O'Rourke D. Fatal hepatic failure following accidental tramadol overdose. *Forensic Sci. Int.* 2003;134:232-3.

<sup>4</sup> Le signal d'hypoglycémie a été confirmé par le PRAC en juin 2013

- une saisine des centres antipoison afin de préciser la plausibilité de survenue de syndrome sérotoninergique en cas de surdosage avant d'envisager son ajout en section 4.9.

Le CRPV rapporteur a souligné le fait que certains signaux potentiels nécessitaient d'être suivis particulièrement tels que les pancréatites, les atteintes hématologiques (anémies, thrombopénies et neutropénies), les troubles du rythme supra-ventriculaires et ventriculaires, les arrêts cardio-respiratoires et les réactions cutanées généralisées.

Enfin, le CRPV rapporteur a proposé le maintien du suivi national de tramadol.

## **5. Discussion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Le CTPV a été informé que le rectificatif de classe des spécialités à base de tramadol, incluant notamment une harmonisation des sections 4.5 et 4.8 des RCP, ainsi que les modifications proposées par le CTPV au cours du précédent suivi en 2012 a été signé le 12 septembre 2016. Il est à noter que la notification de rectificatifs concernant les génériques doit suivre.

Suite à la question d'un membre du CTPV concernant le principe actif à prescrire en 1ère intention (codéine ou tramadol) du fait de différences pharmacologiques et d'équivalence morphinique, le CTPV note qu'aucun projet de suivi permettant de comparer l'utilisation de la codéine et du tramadol n'est pour l'instant prévu.

Pour les atteintes hépato-biliaires, le CTPV a été informé que parmi les cas rapportés, des co-suspects pouvaient être associés et que certains n'étaient pas connus pour être hépatotoxiques. L'hypothèse d'une déplétion des stocks en glutathion par les opiacés entraînant une baisse du potentiel de détoxification du métabolite hépatotoxique du paracétamol, le NAPQI, été proposée chez la souris<sup>5</sup> comme mécanisme pharmacologique.

Des informations complémentaires ont été apportées au CTPV concernant le signal d'hyponatrémie et son rejet par le PRAC en juin 2016. En effet, au vu du nombre de cas jugé trop faible par rapport à l'exposition et à la présence de facteurs confondants, le PRAC a estimé que le niveau de preuve était insuffisant.

Concernant les cas d'élévation de l'INR, le CTPV note que le mécanisme d'action n'est pas connu à ce jour mais que dans plusieurs cas décrits, le tramadol était seul mis en cause.

Une analyse des cas d'erreurs médicamenteuses rapportés lors de l'utilisation du tramadol chez l'adulte a été présentée par la cellule erreur médicamenteuse de l'ANSM au cours de la discussion. 145 cas ont été retrouvés dont 122 erreurs avérées. Le CTPV note qu'aucun nouveau signal n'a été retrouvé. La majorité des cas surviennent avec la forme orale sèche et sont pour la plupart des erreurs de médicament ou de posologie.

## **6. Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance**

Le Comité Technique a voté à l'unanimité pour :

- l'ajout en rubrique 4.8 des affections hépato-biliaires en remplaçant la phrase actuelle : « dans quelques cas isolés une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol » par la mention : « Fréquence indéterminée : cholestase (tramadol seul), cytolysse hépatique (surtout en association avec le paracétamol), élévation des enzymes hépatiques »,
- la poursuite du suivi des cas d'hyponatrémie, suite au rejet de ce signal au PRAC,
- la saisine des centres antipoison afin d'investiguer les syndromes sérotoninergiques en cas de surdosage au tramadol,
- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de tramadol.

<sup>5</sup> Skoulis NP, James RC, Harbison RD, Roberts SM. Depression of hepatic glutathione by opioid analgesic drugs in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1989;99:139-47.

Questions diverses	Pharmacovigilance européenne
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<a href="http://www.ema-europa.eu/ema/">http://www.ema-europa.eu/ema/</a>	

Nom du dossier	Tour de table des cas marquants et de la littérature
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance
<b>Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance</b>	
<b><u>A l'issue du tour de table, les principales propositions rendues par le CTPV sont les suivantes :</u></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Cluster de 4 cas de choc septique sur entérocolite avec docetaxel Accord</u> : Le comité technique demande l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités à base de docétaxel. En parallèle, l'ANSM en contact avec le groupe hospitalier UniCancer leur a demandé de transmettre toutes les notifications de pharmacovigilance. A noter la France est rapporteur du docetaxel. Le prochain PSUR est attendu pour février 2017.</li> <li>- <u>Cas de surdosage par ingestion accidentelle chez un enfant avec Unipexil</u> : Le prochain PSUR est attendu pour mars 2018. Le CTPV souhaite que des actions puissent être mises en place plus rapidement. Une demande auprès des centres anti-poisons est en cours afin de prendre connaissance du nombre total de cas de surdosage accidentel chez l'enfant. Le CTPV souhaite que les titulaires d'AMM ajoutent un bouchon de sécurité (mesure de réduction du risque d'ingestion accidentelle) dans les meilleurs délais au vu de la toxicité du produit.</li> </ul>	

