

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol Krka 100 mg comprimés à libération prolongée
Tramadol Krka 150 mg comprimés à libération prolongée
Tramadol Krka 200 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol.
Chaque comprimé à libération prolongée contient 150 mg de chlorhydrate de tramadol.
Chaque comprimé à libération prolongée contient 200 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notoire:

| | 100 mg comprimés à libération prolongée | 150 mg comprimés à libération prolongée | 200 mg comprimés à libération prolongée |
|---------|---|---|---|
| Lactose | 2,38 mg | 2,37 mg | 2,34 mg |

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Tramadol Krka 100 mg, comprimés à libération prolongée:

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, portant l'inscription T1 sur une face. Diamètre du comprimé: environ 10 mm.

Tramadol Krka 150 mg, comprimés à libération prolongée:

Comprimé pelliculé de couleur rose orangé pâle, rond, biconvexe, portant l'inscription T2 sur une face. Diamètre du comprimé: environ 10 mm.

Tramadol Krka 200 mg, comprimés à libération prolongée:

Comprimé pelliculé de couleur rosâtre, rond, biconvexe, portant l'inscription T3 sur une face. Diamètre du comprimé: environ 10 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à sévères.

Tramadol Krka est indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La dose antalgique efficace la plus faible doit généralement être choisie. Une dose quotidienne de 400 mg de tramadol ne doit pas être dépassée sauf circonstances cliniques particulières. Sauf prescription contraire, Tramadol Krka devra être administré comme suit:

| | | |
|---------------------|------------|--------------|
| PI_Text073262 _1 | - Updated: | Page 2 of 17 |
|---------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans

La dose initiale habituelle est de 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour, matin et soir. Si une dose initiale inférieure à 100 mg est nécessaire, un produit alternatif contenant du chlorhydrate de tramadol doit être utilisé. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être portée à 150 mg ou 200 mg de chlorhydrate de tramadol, deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Tramadol Krka n'est pas approprié au traitement des enfants âgés de moins de 12 ans.

Patients âgés

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins des patients.

Patients avec insuffisance rénale, sous dialyse et atteinte hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'intervalle posologique devra être allongé en fonction des besoins des patients. En cas d'insuffisance rénale sévère et/ou hépatique sévère, les comprimés à libération prolongée de Tramadol Krka ne sont pas recommandés.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris entiers, sans être fractionnés ou mâchés, avec une quantité suffisante de boisson indépendamment des repas.

Durée du traitement

Le tramadol ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par le tramadol est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant, si nécessaire, des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Tramadol Krka, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doit être convenue avec le patient, conformément aux recommandations relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt ou d'ajuster la posologie du traitement si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin du traitement par tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Tramadol Krka est contre-indiqué:

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou les autres psychotropes,
- chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 3 of 17 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

- précédents par les inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.5),
- chez les patients épileptiques non contrôlés par un traitement,
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le tramadol devra être utilisé uniquement avec une prudence particulière chez les patients dépendant des opioïdes, chez les patients présentant un traumatisme crânien, un choc, une altération de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les patients sensibles aux opioïdes, le tramadol ne devra être utilisé qu'avec prudence.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (voir rubrique 4.5), ou si la dose recommandée est largement dépassée (voir rubrique 4.9), un risque de dépression respiratoire ne pouvant être exclu dans ces situations.

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, a été rapporté chez des patients traités par le tramadol en association avec d'autres agents sérotoninergiques ou par le tramadol seul (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux. En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes. Le retrait des médicaments sérotoninergiques apporte généralement une amélioration rapide.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. Le risque d'ACS augmente en fonction de la dose d'opioïdes utilisée. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

Insuffisance surrénalienne

Les antalgiques opioïdes peuvent occasionnellement provoquer une insuffisance surrénalienne réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïde. Les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë ou chronique peuvent inclure par ex. douleur abdominale sévère, nausées et vomissements, hypotension artérielle, fatigue extrême, diminution de l'appétit et perte de poids.

Tolérance et trouble de l'usage d'opioïdes (abus et pharmacodépendance)

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 4 of 17 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

L'administration répétée d'opioïdes tels que Tramadol Krka peut entraîner une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). L'utilisation répétée de Tramadol Krka peut induire un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). Plus la dose est élevée et plus la durée du traitement par opioïdes est prolongée, plus le risque de développer un TUO sera accru. L'abus ou le mésusage intentionnel de Tramadol Krka peuvent entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de problèmes de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité). Avant l'instauration du traitement par Tramadol Krka et pendant toute la durée du traitement, les objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes du TUO. Si ces signes apparaissent, il est conseillé aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter les signes de consommation excessive de médicament (par ex. des demandes de renouvellement trop précoces). Cela inclut l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste en toxicomanie.

Le tramadol n'est pas approprié au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage de la morphine.

L'utilisation concomitante de tramadol et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou produits apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec des médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante du tramadol et des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être la plus courte possible.

Les patients doivent être étroitement suivis concernant les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est fortement recommandé de sensibiliser le patient et son entourage sur ces symptômes (voir rubrique 4.5).

En cas d'arrêt de traitement par tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage.

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'intermédiaire d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme chez le patient, l'effet analgésique attendu pourra ne pas être obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit.

Toutefois, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque, même à dose recommandée, de manifestation d'effets indésirables liés à la toxicité des opiacés.

Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas.

Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous:

| Population | % de prévalence |
|--------------------|-----------------|
| Africain/Ethiopien | 29 % |

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 5 of 17 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | |
|------------------|------------------|
| Afro-Américain | de 3,4 % à 6,5 % |
| Asiatique | de 1,2 % à 2 % |
| Caucasien | de 3,6 % à 6,5 % |
| Grec | 6,0 % |
| Hongrois | 1,9 % |
| Européen du nord | de 1 % à 2 % |

Utilisation postopératoire chez les enfants

La littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre du traitement de l'apnée obstructive du sommeil, ayant mené à des événements indésirables rares mais pouvant engager le pronostic vital. L'administration de tramadol à des enfants pour le soulagement de douleurs postopératoires doit être sujette à la plus grande prudence et doit s'accompagner d'une étroite surveillance des symptômes en lien avec la toxicité des opiacés, notamment la dépression respiratoire.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants présentant une fonction respiratoire altérée, notamment en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatismes ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs sont susceptibles d'aggraver les symptômes de toxicité des opiacés.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Ne pas associer le tramadol aux inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3).

Lors de l'utilisation de la péthidine durant les 14 jours qui suivent l'arrêt des MAO, des interactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été observées: effet sur le système nerveux central et les fonctions respiratoire et cardio-vasculaire. Ces interactions ne peuvent pas être exclues lors de l'utilisation des MAO et de Tramadol Krka

L'administration concomitante de tramadol avec d'autres dépresseurs centraux, y compris l'alcool, peut potentialiser les effets sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8).

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes. L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou produits apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison de la majoration des effets dépresseurs du système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de Tramadol Krka avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une l'hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 6 of 17 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

la noradréline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épiléptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine et le tétrahydrocannabinol).

L'utilisation concomitante du tramadol avec des médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSN), les inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Prendre en compte l'association avec les dérivés de la coumarine (par exemple la warfarine) en raison de l'augmentation de l'INR et de l'apparition d'ecchymoses et de saignements importants rapportés chez certains patients.

D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (voir rubrique 4.8).

Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou post-opératoire de l'antiémétique antagoniste des récepteurs 5HT₃, l'ondansétron, a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients traités pour des douleurs post-opératoires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Le tramadol ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3 % de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

Les études après commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Même pris en respectant les recommandations, le tramadol peut entraîner des effets de type

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 7 of 17 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

somnolence, vertige, et peut par conséquent diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

Ce médicament peut altérer les fonctions cognitives et affecter la capacité des patients à conduire.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit:

- Très fréquents: $\geq 1/10$
- Fréquents: $\geq 1/100$ à $< 1/10$
- Peu fréquents: $\geq 1/1$ à $< 1/100$
- Rares: $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
- Très rares: $< 1/10\ 000$
- Fréquence indéterminée: fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

| | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Fréquence indéterminée |
|--|---------------|----------|--------------|---|------------------------|
| Affections du système immunitaire | | | | Réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie | |
| Affections du métabolisme et de la nutrition | | | | Modification de l'appétit | Hypoglycémie |
| Affections psychiatriques | | | | Hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de tramadol différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la | |

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | | | <p>réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance peut survenir.¹ Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement</p> | |
|--|--|--|--|---|--|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | | | |
|-------------------------------|----------|-----------------------|--|--|---------------------------|
| | | | | rapportés, incluant: attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa). | |
| Affections du système nerveux | Vertiges | Céphalées, somnolence | | <p>Trouble de l'élocution, paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope.</p> <p>Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (voir rubriques 4.4 et 4.5).</p> | Syndrome sérotoninergique |
| Affections oculaires | | | | Myosis, mydriase, vision floue | |
| Affections cardiaques | | | Effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent | Bradycardie | |

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--------|
| | | | survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique. | | |
| Affections vasculaires | | | Effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique. | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | Dépression respiratoire, dyspnée. Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments déprimeurs centraux sont administrés de façon concomitante (voir rubrique 4.5). L'aggravation d'un asthme a été | Hoquet |

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | | | |
|---|---------|---|--|--|--|
| | | | | également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie. | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées | Constipation, sécheresse de la bouche, vomissements | Haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées | | |
| Affections hépatobiliaires | | | | | Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol. |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Hyperhidrose | Réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire) | | |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | | | Faiblesse musculaire | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | Troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire) | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Asthénie | | | |
| Investigations | | | | Augmentation de la pression artérielle | |

¹ L'utilisation répétée de Tramadol Krka peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 12 of 17 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Prendre les mesures d'urgences générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse. En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut-être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë par Tramadol Krka à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres opioïdes antalgiques; code ATC: N02AX02

Mécanisme d'action

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit, sont l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de la sérotonine.

Efficacité et sécurité clinique

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale est également moins affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) de celle de la morphine.

Population pédiatrique

Les effets d'une administration orale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 patients dans la population pédiatrique (du nouveau-né à l'âge de 17 ans). Les indications étudiées au cours de ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicales (principalement abdominales), des douleurs d'extractions dentaires chirurgicales, ou

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 13 of 17 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

suite à des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres situations douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

A des posologies allant jusqu'à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Ces essais ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de tolérance du tramadol était similaire chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de plus de 1 an (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Plus de 90 % de chlorhydrate de tramadol est absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne est approximativement de 70 %, indépendamment de la prise concomitante d'aliments. La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé est probablement due au faible effet de premier passage. L'effet de premier passage après administration orale est au maximum de 30 %.

Distribution

Après administration de 100 mg comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de tramadol, la concentration plasmatique maximale C_{max} de 141 ± 40 ng/ml est atteinte au bout de 4,9 heures. Une C_{max} de 260 ± 62 ng/ml est atteinte 4,8 heures après l'administration de chlorhydrate de tramadol 200 mg comprimés à libération prolongée.

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta. De très faibles quantités du principe actif et de son dérivé O-déméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1 % et 0,02 % de la dose administrée).

Biotransformation

Chez l'homme, le tramadol est métabolisé principalement par une N- et une O-déméthylation et une conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-déméthyltramadol est actif sur le plan pharmacologique. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. Onze métabolites ont été retrouvés à ce jour dans les urines. Les expérimentations animales ont montré que l'O-déméthyltramadol est plus puissant que la molécule-mère d'un facteur de 2 à 4. Sa demi-vie $t_{1/2\beta}$ (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (extrêmes de 5,4 à 9,6 heures) et approximativement identique à celle du tramadol.

L'inhibition de l'un des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de l'un de ses métabolites actifs.

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement complètement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. La demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment des modalités d'administration. Elle peut être prolongée d'un facteur d'environ 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ heures (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (O-déméthyltramadol) ont été observées, avec dans un cas extrême des demi-vies d'élimination respectives de 22,3 heures et de 36 heures. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), les valeurs observées étaient respectivement de $11 \pm 3,2$ heures et de $16,9 \pm 3$ heures, avec dans un cas extrême des valeurs correspondantes de 19,5 heures et de 43,2 heures.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 14 of 17 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Linéarité/non-linéarité

Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire à l'intérieur de l'intervalle posologique thérapeutique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation entre les concentrations sériques et les effets analgésiques est dose-dépendante, mais varie considérablement dans certains cas isolés. Une concentration sérique de 100 à 300 ng/ml est habituellement efficace.

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-déméthyltramadol après administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples à des patients âgés de 1 à 16 ans sont généralement similaires à ceux observés chez l'adulte après ajustement de la dose au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée chez les patients âgés de 8 ans et moins.

Concernant les enfants âgés de moins de 1 an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-déméthyltramadol ont été étudiés, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-déméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, alors que les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte ne seraient atteints qu'à l'âge de 1 an environ. En outre, l'immaturité des systèmes de glucuronidation et de la fonction rénale peuvent entraîner une élimination lente et l'accumulation de l'O-déméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, les examens hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucun signe en faveur de modifications liées au principe actif. Des manifestations neurologiques centrales sont survenues uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques: agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des posologies de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et un accroissement de la mortalité néonatale. On a observé dans la descendance des retards de croissance sous forme d'anomalies de l'ossification et des retards à l'ouverture vaginale et oculaire. La fertilité des animaux mâles n'a pas été altérée. Après administration de fortes doses (à partir de 50 mg/kg/jour) une réduction du taux de gestation a été observée chez les femelles. Chez le lapin, on a mis en évidence des effets toxiques chez les mères à partir de doses de 125 mg/kg et des anomalies squelettiques dans la descendance.

Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérigène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liées au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 15 of 17 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu:

Hypromellose
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Triacétine
Oxyde de fer rouge (E172) - *présent dans les 150 mg et 200 mg comprimés à libération prolongée*
Oxyde de fer jaune (E172) - *présent dans les 150 mg et 200 mg comprimés à libération prolongée*

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/film PVDC blanc/papier thermosoudé/feuille d'aluminium) avec sécurité enfants: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 comprimés à libération prolongée, dans une boîte.

Plaquettes prédécoupées par dose unitaire (PVC/film PVDC blanc/papier thermosoudé/feuille d'aluminium) avec sécurité enfants: 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 comprimés à libération prolongée, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text073262 1 | - Updated: | Page 16 of 17 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 1.3.1 | Tramadol |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

| | |
|---|----------|
| Tramadol Krka 100 mg comprimés à libération prolongée | BE535786 |
| Tramadol Krka 150 mg comprimés à libération prolongée | BE535795 |
| Tramadol Krka 200 mg comprimés à libération prolongée | BE535804 |

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

Date de première autorisation: 30/10/2018
Date de renouvellement de l'autorisation: 29/03/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 07/2024