

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 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion
Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion

1 ml solution injectable/pour perfusion (1 ampoule) contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notoire:

1 ml solution injectable/pour perfusion contient 0,701 mg de sodium.

Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion

2 ml solution injectable/pour perfusion (1 ampoule) contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol. 1 ml solution injectable/pour perfusion contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notoire:

2 ml solution injectable/pour perfusion contient 1,402 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

La solution injectable/pour perfusion est une solution transparente et incolore, pratiquement exempte de particules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à sévères.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose devra être adaptée à l'intensité des douleurs et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La dose la plus faible, efficace sur le plan analgésique, devra généralement être choisie.

La dose quotidienne totale de 400 mg de chlorhydrate de tramadol ne peut pas être dépassée, sauf en cas de circonstances cliniques exceptionnelles.

Sauf indication contraire Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion doit être administrée comme suit:

Adultes et enfants de plus de 12 ans

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 2 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Forme posologique	Dose unique	Dose quotidienne maximale
Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion	50 à 100 mg Toutes les 4 à 6 heures (1 à 2 ampoules) (voir rubrique 5.1)	400 mg (jusqu'à 8 ampoules)
Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion	100 mg Toutes les 4 à 6 heures (1 ampoule) (voir rubrique 5.1)	400 mg (jusqu'à 4 ampoules)

S'il n'y a pas de soulagement suffisant de la douleur après l'administration d'une dose unique de 50 mg de chlorhydrate de tramadol dans les 30 à 60 minutes, une deuxième dose unique de 50 mg peut être administrée.

Si, en cas de douleur intense, la demande est susceptible d'être plus élevée, la dose unique plus élevée de Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion (100 mg de chlorhydrate de tramadol) peut être administrée en dose initiale.

Selon la douleur, l'effet dure de 4 à 6 heures. Pour le traitement de la douleur postopératoire sévère, des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour l'analgésie à la demande au début de la période postopératoire. Les exigences sur une période de 24 heures ne sont généralement pas plus élevées que lors d'une administration conventionnelle.

Patients âgés

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés (jusqu'à l'âge de 75 ans), en l'absence d'une insuffisance hépatique ou rénale prouvée cliniquement. Chez les patients âgés (de plus de 75 ans), l'élimination peut être ralentie. C'est pourquoi l'intervalle thérapeutique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique

Chez les patients avec insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est ralentie. Chez ces patients, il convient d'envisager un allongement de l'intervalle posologique selon les besoins du patient.

En cas d'insuffisance rénale sévère et / ou d'insuffisance hépatique sévère, Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion ou Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion ne sont pas recommandés.

Population pédiatrique

Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion ne convient pas aux enfants de moins d'un an. Les enfants de 1 à 11 ans reçoivent une dose unique de 1 à 2 mg de chlorhydrate de tramadol par kilogramme de poids corporel. La dose efficace la plus faible pour l'analgésie devrait généralement être choisie. Une dose quotidienne de 8 mg par kg de poids corporel ou 400 mg ne doit pas être dépassée. La plus petite des deux doses doit être administrée.

À cette fin, Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion ou Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion, est dilué avec de l'eau pour préparations injectables. Pour des informations sur les dilutions appropriées, voir la section 6.6.

Remarque

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 3 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les doses recommandées sont données à titre indicatif. La dose efficace la plus faible pour l'analgésie devrait généralement être choisie. La prise en charge de la douleur chronique doit de préférence être administrée selon un schéma posologique fixe.

Méthode d'administration

La solution injectable/pour perfusion doit être administrée lentement, c'est-à-dire 1 ml solution injectable/pour perfusion Tramadol Krka (équivalent à 50 mg de chlorhydrate de tramadol) par minute, ou diluée dans une solution pour perfusion et perfusée.

Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion peut être administré par injection intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Durée du traitement:

Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement des douleurs par Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion au long cours est indispensable 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 solution injectable/pour perfusion est contre-indiqué:

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Lors d'intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou autres médicaments psychotropes
- Chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.5).
- Chez les patients souffrant d'épilepsie insuffisamment contrôlée par des médicaments.
- Dans le traitement de sevrage de narcotiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion devra être utilisé uniquement avec une prudence particulière chez les patients dépendant des opioïdes et chez les patients présentant un traumatisme crânien, un choc, une diminution de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire ou une élévation de la pression intracrânienne.

Le produit devra être utilisé uniquement avec prudence chez les patients sensibles aux opioïdes.

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 4 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La prudence est de mise chez les patients traités pour dépression respiratoire, ou si des médicaments déprimant le SNC sont administrés de manière concomitante (voir rubrique 4.5), ou si la dose recommandée a été significativement dépassée (voir rubrique 4.9) étant donné que l'on ne peut exclure le risque d'une dépression respiratoire dans de telles situations.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients, recevant le tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions peut augmenter si les doses d'hydrochloride 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 médicaments qui abaissent le seuil convulsivant (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions devront être traités par tramadol uniquement dans des circonstances impérieuses.

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)

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.

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 5 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 ne convient pas comme traitement de substitution chez les patients dépendants aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine.

L'utilisation concomitante de tramadol et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés est susceptible de provoquer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ce risque, la prescription concomitante avec ce type de sédatifs doit être réservée aux patients pour qui les autres options de traitement sont impossibles. Si l'on prend la décision de prescrire du tramadol en association avec des sédatifs, on doit utiliser la dose minimale efficace et la durée du traitement doit être la plus brève possible.

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi attentif pour les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. En pareil cas, il est vivement conseillé d'inciter les patients et les personnes qui les soignent à se montrer attentifs à 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%
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 amygdaléctomie 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

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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>.

Sodium

Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion solution injectable ou pour perfusion contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

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

Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion ne peut pas être associé aux inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3).

Chez les patients traités par des inhibiteurs MAO endéans les 14 derniers jours avant l'usage de l'opioïde péthidine, des interactions mortelles sur le système nerveux central, la fonction respiratoire et cardiovasculaire ont été constatées. Les mêmes interactions avec des inhibiteurs MAO lors du traitement par Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion ne peuvent pas être exclues.

L'administration concomitante de Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion avec d'autres médicaments dépresseurs centraux, y compris l'alcool, peut potentialiser les effets de tramadol sur le SNC (voir rubrique 4.8).

L'utilisation concomitante d'opiacés et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de leur effet dépresseur additif sur le système nerveux central. La dose et la durée d'utilisation concomitante 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.

Les résultats des études pharmacocinétiques ont montré jusqu'à présent que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement importantes. L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel de déclenchement de convulsions des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil convulsivant (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

L'utilisation thérapeutique concomitante du tramadol et de médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique, une affection

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 7 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Suite à des cas rapportés avec une augmentation de l'INR accompagnée d'hémorragies intenses et de l'apparition d'ecchymoses chez certains patients, la prudence est recommandée pendant un traitement concomitant de tramadol avec les dérivés de la coumarine (p.ex. warfarine).

D'autres principes actifs, 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 certain nombre, d'études l'usage pré- ou post-opératif de l'antagoniste antiémétique 5-HT3 ondansétron, a augmenté le besoin de tramadol chez les patients souffrant de douleurs post-opératives.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études chez l'animal avec le tramadol ont révélé à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été observés. Le tramadol traverse la barrière placentaire. Chez l'humain, on ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité du tramadol lors de la grossesse. C'est pourquoi Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion ne devra pas être utilisé par les femmes enceintes.

Si le tramadol est administré avant ou pendant l'accouchement, il n'a pas d'influence sur la contractilité utérine. L'administration de tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, généralement sans importance clinique. L'usage chronique lors de la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrages 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 données de surveillance post-commercialisation ne suggèrent aucun effet du tramadol sur la fertilité. Les études sur les animaux n'ont démontré aucun effet de tramadol sur la fertilité.

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

Même pris en conformité avec les instructions, Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion peut causer des effets indésirables tels que la somnolence et des vertiges et par conséquent il peut perturber les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier lors de l'association avec l'alcool et d'autres produits psychotropes.

4.8 Effets indésirables

Lors de l'évaluation des effets indésirables, les fréquences sont définies comme:

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 8 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables les plus couramment observés au cours du traitement par Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion ou Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion sont des nausées et des vertiges, survenant chez plus de 1 utilisateur sur 10.

Affections du système immunitaire

rare: réactions allergiques (p.ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème angioneurotique) et choc anaphylactique.

Affections cardiaques

peu fréquent: la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

rare: bradycardie.

Investigations

rare: augmentation de la pression artérielle.

Affections vasculaires

peu fréquent: la régulation cardiovasculaire (hypotension posturale ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Affections du système nerveux

très fréquent: vertiges.

fréquent: céphalées, somnolence.

rare: paresthésies, tremblements, contractions musculaires involontaires, une coordination anormale, dépression respiratoire, syncope, troubles du langage.

Des convulsions épileptiformes sont survenues principalement après l'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).

fréquence indéterminée: syndrome sérotoninergique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

rare: changement d'appétit.

fréquence indéterminée: hypoglycémie.

Affections psychiatriques

rare: hallucinations, confusion, troubles du sommeil, delirium, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion des effets secondaires psychiatriques dont l'intensité et la nature varient (en fonction de la personnalité et de la durée du traitement). Ces effets indésirables incluent 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 cognitives et sensorielles (par exemple, par rapport

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

à la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance peut apparaître.¹ Des symptômes de sevrage, analogues à ceux survenant lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir comme suit: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement survenus après l'arrêt du tramadol sont attaques de panique, attaques d'angoisse graves, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes SNC inhabituels (par exemple confusion, hallucinations, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections oculaires

rare: myosis, flou visuel, mydriase.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

rare: dépression respiratoire, dyspnée.
 Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses recommandées sont largement dépassées et si d'autres médicaments déprimeurs centraux sont administrés de façon concomitante (voir rubrique 4.5).
 Une aggravation de l'asthme a été rapportée, bien qu'une relation causale n'ait pas été établie.

fréquence indéterminée: hoquet.

Affections gastro-intestinales

très fréquent: nausées.
 fréquent: vomissements, constipation, sécheresse buccale.
 peu fréquent: hauts le cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, sensation de gonflement), diarrhée.

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

fréquent: hyperhidrose.
 peu fréquent: réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption, urticaire).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

rare: faiblesse motrice.

Affections du rein et des voies urinaires

rare: troubles mictionnels (difficultés à uriner, dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

fréquent: fatigue.

¹L'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

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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:

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

Lors d'une intoxication par le tramadol, il convient en principe de s'attendre à observer des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes). 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

Les mesures générales d'urgence sont d'application. Maintenir les voies respiratoires ouvertes (inhalation !), maintenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote d'une 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. Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi un traitement des intoxications aiguës par Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié en vue d'une détoxification.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analgésiques, autres opioïdes; Code ATC: N02AX02

Mécanisme d'action

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. C'est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs d'opioïdes 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 noradrénaline et l'accroissement de la libération de sérotonine.

Efficacité clinique et sécurité

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

Population pédiatrique

Les effets de l'administration entérale et parentérale du tramadol ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques portant sur plus de 2 000 patients pédiatriques âgés de zéro à 17 ans. Les indications de

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 11 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

traitement de la douleur étudiées dans ces essais incluait des douleurs après une chirurgie (principalement abdominale), après des extractions dentaires chirurgicales, dues à des fractures, des brûlures et des traumatismes ainsi que d'autres conditions douloureuses nécessitant un traitement analgésique pendant au moins 7 jours.

À des doses uniques allant jusqu'à 2 mg / kg ou des doses multiples allant jusqu'à 8 mg / kg par jour (jusqu'à un maximum de 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol s'est révélée supérieure à celle du placebo et supérieure ou égale au paracétamol, la nalbuphine, la péthidine ou la morphine à faible dose. Les essais menés ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de tolérance du tramadol était similaire chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus d'un an (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Plus de 90% du tramadol est absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 70%, quel que soit l'apport concomitant de nourriture. La différence entre le tramadol absorbé et non métabolisé est probablement due au faible effet de premier passage. L'effet de premier passage après l'administration orale est de 30% maximum.

Distribution

Après l'administration orale de 100 mg de tramadol sous forme liquide, les concentrations plasmatiques maximales après 1,2 heure sont calculées comme étant $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml. Après la même dose sous forme orale solide, les concentrations plasmatiques maximales après 2 heures sont $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Le tramadol a une forte affinité tissulaire ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). La liaison aux protéines sériques est d'environ 20%.

Le tramadol traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire. De très petites quantités de la substance et de son dérivé O-desméthyl sont présentes dans le lait maternel (respectivement 0,1% et 0,02% de la dose administrée).

Biotransformation

Chez l'homme, le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation et conjugaison des produits de O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-desméthyltramadol est pharmacologiquement actif. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. Jusqu'à présent, onze métabolites ont été trouvés dans l'urine. Des expérimentations animales ont montré que le O desméthyltramadol est plus puissant que la substance mère par le facteur 2-4. Sa demi-vie $t_{1/2}, \beta$ (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (intervalle de 5,4-9,6 h) et correspond approximativement à celle du tramadol.

L'inhibition d'un ou des deux types d'isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 impliqués dans la biotransformation du tramadol peut affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif.

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont presque entièrement excrétés par les reins. L'excrétion urinaire cumulée représente 90% de la radioactivité totale de la dose administrée. La demi-vie d'élimination $t_{1/2}, \beta$ est d'environ 6 h, quel que soit le mode d'administration. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, il peut être prolongé d'un facteur d'environ 1,4. En cas d'insuffisance hépatique et rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez les patients atteints de 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-desméthyltramadol), dans un cas extrême de 22,3 heures et 36 heures respectivement, ont été déterminées. Chez les patients

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 12 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine <5 ml / min), les valeurs étaient de 11 ± 3,2 heures et de 16,9 ± 3 heures, dans un cas extrême de 19,5 heures et 43,2 heures respectivement.

Linéarité / non-linéarité

Le tramadol a un profil pharmacocinétique linéaire dans la plage de dosage thérapeutique.

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique

La relation entre les concentrations sériques et l'effet analgésique dépend de la dose, mais varie considérablement dans des cas isolés. Une concentration sérique de 100-300 ng/ml est généralement efficace.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du tramadol et de l'O-desméthyltramadol administrés par voie orale chez des sujets âgés de 1 à 16 ans a été jugée généralement semblable à celle observée chez les adultes lors de l'ajustement de la dose en fonction du poids corporel, mais avec une variabilité des sujets chez les enfants de 8 ans et moins.

Chez les enfants de moins de 1 an, la pharmacocinétique du tramadol et de l'O-desméthyltramadol a été étudiée, mais n'a pas été complètement caractérisée. Les informations provenant d'études incluant ce groupe d'âge indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyltramadol via le CYP2D6 augmente continuellement chez les nouveau-nés, et les taux d'activité du CYP2D6 chez les adultes sont supposés être atteints vers l'âge d'un an. De plus, les systèmes de glucuronidation immatures et la fonction rénale immature peuvent entraîner une lente élimination et une accumulation d'O-desméthyltramadol chez les enfants de moins d'un 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 études hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucune preuve en faveur de modifications liées au principe actif. Des manifestations nerveuses centrales sont survenues uniquement à doses élevées, considérablement supérieures à la gamme thérapeutique: agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont toléré des doses orales respectives de 20 mg/kg et de 10 mg/kg de poids corporel et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg de poids corporel sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des posologies de tramadol à partir de 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les femelles reproductrices et un accroissement de la mortalité des nouveau-nés. 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. A doses plus élevées (à partir de 50 mg/kg/jour), les femelles ont présenté une réduction du taux de gestation. 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.

On a retrouvé dans certains tests in vitro des preuves en faveur d'un effet mutagène. Les études in vivo n'ont pas montré de tels effets. Selon l'expérience acquise à ce jour, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études ont été effectuées chez le rat et la souris sur le potentiel carcinogène du chlorhydrate de tramadol. L'étude chez le rat n'a montré aucun signe en faveur d'un accroissement de la fréquence des tumeurs, lié au principe actif. Dans l'étude chez la souris, on a noté un accroissement de la fréquence des adénomes hépatocellulaires chez les animaux mâles (accroissement dose-dépendant non significatif à partir de 15 mg/kg) et un accroissement des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 13 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

tous les groupes posologiques (accroissement significatif, mais non dose-dépendant).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium anhydre
Eau pour les injections

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

5 ans

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures jusqu'à 25°C avec les solutions de perfusion suivantes:

- bicarbonate de sodium 4,2%,
- La solution de Ringer.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 5 jours jusqu'à 25°C avec les solutions de perfusion suivantes:

- 0,9% de chlorure de sodium,
- 0,18% de chlorure de sodium et 4% de glucose (dextrose),
- composé de lactate de sodium,
- 5% de glucose (dextrose).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les heures et conditions de stockage en cours d'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion

Ampoule marquée d'une tache rouge et d'un anneau bleu (verre européen de type I, verre clair): 1, 5, 10, 20, 25 et 100 ampoules de 1 ml de solution injectable/pour perfusion emballés dans une plaquette en PVC-aluminium dans une boîte.

Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion

Ampoule marquée d'une tache rouge et d'un anneau vert (verre européen de type I, verre clair): 1, 5, 10, 20, 25 et 100 ampoules de 2 ml de solution injectable/pour perfusion emballés dans une plaquette en PVC-aluminium dans une boîte.

PI_Text073390 1	- Updated:	Page 14 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tramadol Krka solution injectable/pour perfusion peut être mélangée pendant 24 heures maximum avec une concentration de 0,2 mg / ml à 5,0 mg / ml avec du bicarbonate de sodium à 4,2% et une solution de Ringer et jusqu'à 5 jours avec les solutions pour perfusion suivantes:

- 0,9% de chlorure de sodium
- 0,18% de chlorure de sodium et 4% de glucose
- composé de lactate de sodium
- 5% de glucose

La liste suivante montre les concentrations obtenues après dilution avec de l'eau pour préparations injectables.

Dilution de Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion et Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion:

avec de l'eau pour les injections		Indique les concentrations suivantes
Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion	Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Exemple: Nous voulons donner une dose de 1,5 mg de chlorhydrate de tramadol par kilogramme de poids corporel à un enfant pesant 45 kg. Pour ce faire, 67,5 mg de chlorhydrate de tramadol sont nécessaires. Diluer 2 ml de Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion (équivalent à deux ampoules de 1 ml) ou 2 ml de Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion (équivalent à une ampoule de 2 ml) avec 4 ml d'eau pour préparations injectables. Cela donne une concentration de 16,7 mg de chlorhydrate de tramadol par millilitre. 4 ml (environ 67 mg de chlorhydrate de tramadol) sont administrés à partir de la solution diluée.

Le contenu inutilisé du Tramadol Krka ouvert ampoules pour injection/perfusion doit être mis au rebut.

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_Text073390 1	- Updated:	Page 15 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Tramadol Krka 50 mg/1 ml solution injectable/pour perfusion BE530213
Tramadol Krka 100 mg/2 ml solution injectable/pour perfusion BE530222

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

Date de première autorisation: 16/05/2018
Date de dernier renouvellement: 05/07/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2024