

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Contramal Retard 50 mg comprimés à libération prolongée
Contramal Retard 100 mg comprimés à libération prolongée
Contramal Retard 150 mg comprimés à libération prolongée
Contramal Retard 200 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : chlorhydrate de tramadol

Contramal Retard 50 mg comprimés à libération prolongée.
1 comprimé à libération prolongée contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol.

Contramal Retard 100 mg comprimés à libération prolongée.
1 comprimé à libération prolongée contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol.

Contramal Retard 150 mg comprimés à libération prolongée.
1 comprimé à libération prolongée contient 150 mg de chlorhydrate de tramadol.

Contramal Retard 200 mg comprimés à libération prolongée.
1 comprimé à libération prolongée contient 200 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient avec effet notoire: Chaque comprimé à libération prolongée contient 2,5 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

ronds, biconvexes, pelliculés, présentant le logo du fabricant sur une des faces

- comprimés 50 mg: de couleur jaune pâle, marqué T0 sur l'autre face.
- comprimés 100 mg: de couleur blanchâtre, marqué T1 sur l'autre face.
- comprimés 150 mg: de couleur orange pâle, marqué T2 sur l'autre face.
- comprimés 200 mg: de couleur brun orange pâle, marqué T3 sur l'autre face.

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. Ne pas dépasser une dose quotidienne de 400 mg de chlorhydrate de tramadol sauf circonstances cliniques particulières.

Sauf prescription contraire, Contramal Retard devra être administré comme suit:

Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans

La dose initiale usuelle est de 50-100 mg de chlorhydrate de tramadol à prendre deux fois par jour, le matin et le soir. Si le soulagement de la douleur est insuffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 150 mg ou 200 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

Contramal Retard ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement des douleurs par Contramal Retard 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.

Population pédiatrique

Contramal Retard n'est pas approprié chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

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.

Patients avec 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. Dans le cas d'une insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, Contramal Retard n'est pas recommandé.

Mode d'administration

Les comprimés devront être pris entiers, pas fractionnés ou mâchés et, en dehors des repas, avec suffisamment de liquide.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Contramal Retard, 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

Contramal Retard est contre-indiqué:

- Lors d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses 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

Contramal Retard 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.

L'utilisation concomitante de Contramal Retard et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte-tenu de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Si la décision est prise de prescrire Contramal Retard de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation.

A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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.

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. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque de ACS en fonction de la dose. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes peut être envisagée.

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.

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

L'administration répétée d'opioïdes tels que Contramal Retard peut entraîner une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). L'utilisation répétée de Contramal Retard 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 [nom du produit] 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 Contramal Retard 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.

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

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.

Contramal Retard comprimés à libération prolongée contiennent du lactose. Les patients qui ont des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

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/Éthiopien | 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 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>.

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.

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

Contramal Retard 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 Contramal Retard ne peuvent pas être exclues.

L'administration concomitante de Contramal Retard 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'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC. La dose de Contramal Retard et la durée de l'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de Contramal Retard avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une 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 causer un syndrome sérotoninergique, une affection 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-opératoire de l'antagoniste antiémétique 5-HT3 ondansétron, a augmenté le besoin de tramadol chez les patients souffrant de douleurs post-opératoires.

4.6. Fécondité, Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur animaux, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité des nouveau-nés. 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 Contramal Retard 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.

Fécondité

Les données de surveillance post-marketing ne semblent pas démontrer d'effet de tramadol sur la fécondité. Les études animales n'ont pas démontré d'effet de tramadol sur la fécondité.

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

Même pris en conformité avec les instructions, Contramal Retard 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

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées et des vertiges qui surviennent chez plus de 10 % des patients.

La fréquence des effets indésirables est habituellement classée comme suit:

- très fréquent: $\geq 1/10$
- fréquent: $\geq 1/100$ à $< 1/10$
- peu fréquent: $\geq 1/1000$ à $< 1/100$
- rare: $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$
- très rare: $< 1/10\ 000$
- fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections du système immunitaire

•rare : réactions allergiques (p.ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème angio-neurotique) 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, syncope, troubles du langage.
 - fréquence indéterminée: Syndrome sérotoninergique
- Des convulsions 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).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Rare : Changement d'appétit.
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie

Affections psychiatriques

- rare: hallucination, état confusionnel, troubles du sommeil, delirium, anxiété et cauchemars.

On peut également observer après l'administration de Contramal Retard 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 humeur euphorique, 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 à la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance médicamenteuse peut apparaître. Des signes de syndrome de sevrage médicamenteux, similaire 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 qui ont rarement été rapporté avec l'arrêt du tramadol sont : crises de panique, anxiété sévère, hallucination, paresthésie, acouphènes et des symptômes du SNC inhabituels (p.ex. état confusionnel, délires, 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 dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (voir rubrique 4.5). Une aggravation de l'asthme a été rapportée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

- fréquence indéterminée : hoquet

Affections gastro-intestinales

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

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 hépatobiliaires

Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections du rein et des voies urinaires

- rare: troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- fréquent: fatigue

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Contramal Retard 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

Pour la Belgique : l'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

Pour le Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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.

En cas d'intoxication avec des formulations orales, une décontamination gastro-intestinale au charbon de bois actif ou un lavage d'estomac est uniquement recommandé dans les 2 heures après la prise de tramadol. La décontamination gastro-intestinale à un moment ultérieur peut être utile en cas d'intoxication avec des quantités exceptionnellement importantes ou des formulations à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi un traitement des intoxications aiguës par Contramal Retard 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 : autres opioïdes; Code ATC: N02 AX02

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.

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 dépresseurs 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 d'une administration orale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclu plus de 2000 patients pédiatriques âgés de 0 (nouveau-né) à 17 ans. Les indications étudiées dans ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicale

(principalement abdominale), des douleurs suite à des extractions dentaires chirurgicales, des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres conditions douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

A des doses allant jusqu'à 2mg/kg en dose unique ou 8mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure au placebo, et supérieure ou égale au paracétamol, à la nalbuphine, à la péthidine ou à la morphine à faible dose. Les essais conduits ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de sécurité 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

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

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

Après administration de Contramal Retard 100 mg, des concentrations plasmatiques maximales C_{max} de 141 ± 40 ng/ml sont atteintes au bout de 4,9 heures. Une C_{max} de 260 ± 62 ng/ml est atteinte 4,8 heures après l'administration de Contramal Retard 200 mg.

Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. 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).

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 approximatif de 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans.

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 pharmacologiquement actif. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. A ce jour, onze métabolites ont été retrouvés 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 est approximativement identique à celle du tramadol.

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

Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement entièrement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Une demi-vie d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ heures (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (O-déméthyltramadol), avec une demi-vie d'élimination respective de 22,3 heures et de 36 heures dans un cas extrême, a été observée chez des patients présentant une cirrhose du foie. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), la demi-vie d'élimination était de $11 \pm 3,2$ heures et de $16,9 \pm 3$ heures, respectivement 19,5 heures et 43,2 heures dans un cas extrême.

Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire dans la gamme posologique thérapeutique.

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

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après une dose unique et des doses multiples en administration orale à des sujets de 1 an à 16 ans ont été généralement semblables à ceux observés chez l'adulte lorsque la dose était ajustée au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée les sujets les plus jeunes d'âge pouvant aller jusqu'à 8 ans.

Concernant les enfants de moins de 1 an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol 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-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, et les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte seraient atteints à environ 1 an. En outre, les systèmes immatures de glucuronidation ainsi que la fonction rénale immature peuvent entraîner une élimination lente et l'accumulation de l'O-desméthyltramadol 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 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 et femelles n'a pas été altérée. 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 tous les groupes posologiques (accroissement significatif, mais non dose-dépendant).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contramal Retard 50 mg comprimés à libération prolongée:

Noyau du comprimé:

- cellulose microcristalline
- hypromellose 100 000 mPa s
- stéarate de magnésium
- silice colloïdale anhydre

Film:

- hypromellose 6 mPa s
- lactose monohydraté
- macrogol 6000
- propylène glycol
- talc
- dioxyde de titane (E171)
- oxyde de fer jaune (E172).

Contramal Retard 100 mg comprimés à libération prolongée:

Noyau du comprimé:

- cellulose microcristalline
- hypromellose 100 000 mPa s
- stéarate de magnésium
- silice colloïdale anhydre

Film:

- hypromellose 6 mPa s
- lactose monohydraté
- macrogol 6000
- propylène glycol
- talc
- dioxyde de titane (E171)

Contramal Retard 150 mg comprimés à libération prolongée:

Noyau du comprimé:

- cellulose microcristalline
- hypromellose 100 000 mPa s
- stéarate de magnésium
- silice colloïdale anhydre

Film:

- hypromellose 6 mPa s
- lactose monohydraté
- macrogol 6000
- propylène glycol
- talc
- dioxyde de titane (E171)
- laque jaune de quinoléine (E104)
- oxyde de fer rouge (E172)

Contramal Retard 200 mg comprimés à libération prolongée:

Noyau du comprimé:

- cellulose microcristalline
- hypromellose 100 000 mPa s
- stéarate de magnésium
- silice colloïdale anhydre

Film:

- hypromellose 6 mPa s
- lactose monohydraté
- macrogol 6000
- propylène glycol
- talc
- dioxyde de titane (E171)
- laque jaune de quinoléine (E104)
- oxyde de fer rouge (E172)
- oxyde de fer brun (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Contramal Retard 50 mg comprimés à libération prolongée
3 ans

Contramal Retard 100 mg, 150 mg, 200 mg comprimés à libération prolongée
5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en AL/PP ou AL/PVC/PVDC.

Boîtes de 10, 20, 30, 50, 60, 100 et 150 (10x15) comprimés à libération prolongée. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Présentations de 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1, 150x1 ((10x1)x15) comprimés à libération prolongée sous plaquettes prédécoupées unitaires en aluminium/polypropylène ou aluminium/PVC/PVDC.

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 MARCHÉ

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
B-1932 SINT-STEVEN'S-WOLUWE

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Contramal Retard 50 mg, plaquette en Al/PP: BE290376
Contramal Retard 50 mg, plaquette en Al/PVC/PVDC : BE290385
Contramal Retard 100 mg, plaquette en Al/PP: BE188483
Contramal Retard 100 mg, plaquette en Al/PVC/PVDC : BE364743
Contramal Retard 150 mg, plaquette en Al/PP: BE188474
Contramal Retard 150 mg, plaquette en Al/PVC/PVDC : BE364752
Contramal Retard 200 mg, plaquette en Al/PP: BE188465
Contramal Retard 200 mg, plaquette en Al/PVC/PVDC : BE364761

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

Date de première autorisation :

Contramal Retard 100mg, 150mg et 200mg: 16/09/1997

Contramal Retard 50mg: 11/12/2006

Date de renouvellement de l'autorisation :

Contramal Retard 100mg, 150mg et 200mg: 02/05/2006

Contramal Retard 50mg: 21/04/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 06/2024

Date d'approbation : 07/204