

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol Retard EG 100 mg comprimés à libération prolongée

Tramadol Retard EG 150 mg comprimés à libération prolongée

Tramadol Retard EG 200 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé à libération prolongée contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol.

Un comprimé à libération prolongée contient 150 mg de chlorhydrate de tramadol.

Un comprimé à libération prolongée contient 200 mg de chlorhydrate de tramadol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Tramadol Retard EG 100 mg comprimés à libération prolongée se présente sous forme de comprimés blanc cassé, ronds, biconvexes et d'un diamètre de 9,1 mm.

Tramadol Retard EG 150 mg comprimés à libération prolongée se présente sous forme de comprimés blanc cassé, en forme de capsules et d'une longueur de 14,3 mm.

Tramadol Retard EG 200 mg comprimés à libération prolongée se présente sous forme de comprimés blanc cassé, en forme de capsules et d'une longueur de 17,1 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la douleur modérée à sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité à la douleur du patient individuel. En général, la dose efficace la plus faible ayant un effet analgésique doit être utilisée.

Sauf indication contraire, il faut administrer Tramadol Retard EG comprimés à libération prolongée de la manière suivante:

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

La posologie initiale habituelle est de 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol, deux fois par jour, matin et soir. Si l'effet antalgique est insuffisant, on peut augmenter la posologie à 150 mg ou 200 mg de chlorhydrate de tramadol, deux fois par jour.

Pour les doses non réalisables/non praticables avec ce médicament, d'autres teneurs sont disponibles.

Il faut avaler les comprimés de Tramadol Retard EG tels quels, sans les casser ni les mâcher, avec une quantité suffisante de liquide. La prise peut s'effectuer indépendamment des repas.

Il convient de ne pas dépasser une dose quotidienne de 400 mg de substance active, sauf circonstances cliniques particulières.

En aucun cas, il ne faut utiliser Tramadol Retard EG pendant une durée plus longue que celle qui est absolument nécessaire. En raison de la nature et de la sévérité de la maladie, lorsqu'un traitement antalgique par tramadol s'avère nécessaire à long terme, il faut effectuer une surveillance attentive et régulière (avec des interruptions du traitement, si nécessaire), afin d'établir si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est réellement nécessaire.

Population pédiatrique

Tramadol Retard EG ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées

Un ajustement de la dose est inutile chez les patients âgés (jusqu'à 75 ans) sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, le temps d'élimination peut être prolongé. Il est donc nécessaire d'allonger l'intervalle entre les prises, selon les besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est ralentie. Chez ces patients, on peut envisager un allongement de l'intervalle entre les prises, en fonction de leurs besoins.

Voie d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Tramadol Retard EG comprimés à libération prolongée sont contre-indiqués dans les situations suivantes:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques, aux opioïdes ou aux médicaments psychotropes,
- chez les patients traités par IMAO, ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement (voir rubrique 4.5),
- chez les patients atteints d'une épilepsie non correctement maîtrisée par le traitement,
- utilisation dans le contexte d'un traitement de sevrage de narcotiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tramadol Retard EG doit être utilisé avec beaucoup de précaution chez les patients dépendants à l'opioïde ou présentant une lésion cérébrale, un choc, une réduction du niveau de conscience d'étiologie inconnue, des troubles du centre ou de la fonction respiratoires, ou encore, une augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les patients sensibles aux opioïdes, le produit doit être utilisé avec précaution.

La prudence s'impose tout particulièrement lors du traitement des personnes présentant une dépression respiratoire, ainsi qu'en cas d'administration concomitante de médicaments déprimant le SNC (voir rubrique 4.5) ou si la posologie recommandée est largement dépassée (voir rubrique 4.9), car le risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans de telles situations.

Des convulsions ont été signalées lors de l'utilisation de tramadol aux doses thérapeutiques. En cas d'utilisation de doses supérieures à la posologie quotidienne maximale recommandée de tramadol (400 mg), le risque de convulsions peut s'accroître.

Le tramadol peut également augmenter le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres médicaments abaissant le seuil de déclenchement des crises (voir rubrique 4.5). Les patients

épileptiques ou sujets à présenter des crises ne doivent être traités par tramadol qu'en cas d'absolue nécessité.

Une tolérance, ainsi qu'une dépendance physique et psychique peuvent survenir, particulièrement après une utilisation au long cours. Chez les patients ayant une tendance à l'abus ou à la dépendance aux médicaments, il faut toujours administrer le traitement par Tramadol Retard EG pendant de courtes périodes et sous contrôle médical strict.

Chez les patients dépendants aux opioïdes, le tramadol ne convient pas comme traitement de substitution. Bien qu'il soit un agoniste opioïde, le tramadol ne permet pas d'inhiber les symptômes de sevrage de morphine.

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

Risque de l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de Tramadol Retard EG et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision a été prise de prescrire Tramadol Retard EG en concomitance avec des sédatifs, la dose efficace la plus faible sera utilisée et la durée du traitement sera la plus courte possible.

Les patients doivent être étroitement suivis au niveau des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans cette optique, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins d'être conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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.

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:

<i>Population</i>	<i>% de prévalence</i>
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.

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

Tramadol Retard EG ne doit pas être associé aux IMAO (voir rubrique 4.3).

Chez les patients ayant été traités par IMAO dans les 14 jours précédant l'administration de l'opioïde péthidine, on a observé des interactions mortelles affectant le système nerveux central, ainsi que les fonctions respiratoire et cardiovasculaire. En cas d'utilisation concomitante de Tramadol Retard EG et d'IMAO, on ne peut exclure la survenue de ce même type d'interaction.

L'administration concomitante de Tramadol Retard EG et d'autres médicaments agissant au niveau central (dont l'alcool) peut renforcer les effets sur le SNC (voir rubrique 4.8).

A ce jour, les résultats issus des études pharmacocinétiques ont révélé qu'en cas d'utilisation concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique), il ne faut s'attendre à la survenue d'aucune interaction cliniquement pertinente. L'utilisation concomitante ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire l'efficacité antalgique et la durée de l'action.

Sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés

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

Il est déconseillé d'associer des agonistes/antagonistes mixtes (par ex.: buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) au tramadol car l'effet antalgique d'un agoniste pur peut théoriquement s'atténuer dans de telles circonstances.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le risque de convulsions causées par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de sérotonine-noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil convulsivant (tels que bupropione, mirtazapine, tétrahydrocannabinole). L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de sérotonine-noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs des MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La prudence est de rigueur en cas de traitement concomitant par tramadol et dérivés coumariniques (par ex., la warfarine), car on a rapporté une augmentation de l'INR accompagnée d'un saignement sévère, et la survenue d'ecchymoses chez certains patients.

D'autres substances actives, telles que le kétoconazole et l'érythromycine, connues pour inhiber le CYP3A4 pourraient entraver le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement aussi celui du métabolite O-déméthyl actif. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.8).

Au cours d'un nombre limité d'études, l'administration pré- ou postopératoire d'ondansétron, antagoniste 5-HT₃ exerçant un effet antiémétique, augmentait les besoins en tramadol chez les patients ayant des douleurs postopératoires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études animales réalisées avec des doses très importantes de tramadol ont révélé des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale.

On n'a observé aucun effet tératogène. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose que d'une expérience insuffisante concernant l'utilisation chronique de tramadol pendant la grossesse chez l'être humain. Tramadol Retard EG ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

L'administration de tramadol – avant ou pendant l'accouchement – n'altère pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, elle peut induire des modifications de la fréquence respiratoire qui ne sont habituellement pas cliniquement significatives. L'utilisation chronique au cours de la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage néonataux.

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.

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

Même en cas de consommation conforme aux instructions, Tramadol Retard EG peut entraîner des effets tels qu'une somnolence ou des étourdissements et peut donc altérer les réactions des conducteurs de véhicules ou des opérateurs de machines. C'est particulièrement le cas lorsqu'on l'associe à d'autres substances psychotropes et à l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables le plus signalés sont les nausées et les étourdissements, qui surviennent tous deux chez plus de 10% des patients.

Les fréquences sont définies comme suit: Très fréquent: $\geq 1/10$; Fréquent: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Peu fréquent: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; 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).

Affections cardiaques et vasculaires

Peu fréquent: effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent particulièrement survenir en cas d'administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Rare: bradycardie, augmentation de la tension sanguine

Trouble du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée: hypoglycémie

Affections du système nerveux

Très fréquent: vertiges

Fréquent: céphalées, somnolence

Rare: modifications de l'appétit, paresthésies, tremblements, dépression respiratoire, convulsions épileptiformes, contractions musculaires involontaires, troubles de la coordination, syncope

Fréquence indéterminée: troubles de la parole, syndrome sérotoninergique

Si l'on dépasse considérablement la posologie recommandée et si l'on administre simultanément d'autres substances déprimant le système nerveux central (voir rubrique 4.5), une dépression respiratoire peut survenir.

Les convulsions épileptiformes survenaient principalement suite à l'administration de fortes doses de tramadol ou suite à un traitement concomitant par des médicaments pouvant abaisser le seuil de déclenchement des crises ou induire eux-mêmes des convulsions cérébrales (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Affections psychiatriques

Rare: hallucinations, confusion, anxiété, troubles du sommeil et cauchemars, délire. Des effets indésirables de nature psychique peuvent survenir après l'administration de Tramadol Retard EG, qui varient d'un individu à l'autre (en fonction de la personnalité du patient et de la durée du traitement). Ces effets indésirables incluent des modifications de l'humeur (généralement euphorie, parfois dysphorie), des modifications du niveau d'activité (généralement réduction, parfois augmentation) et des modifications de la capacité cognitive et sensorielle (par ex., comportement décisionnel, troubles de la perception). Une dépendance peut apparaître.

Affections oculaires

Rare: vision trouble, miosis

Fréquence indéterminée: mydriase

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Rare: dyspnée

On a rapporté une aggravation de l'asthme, mais aucun lien causal n'a été établi.

Fréquence indéterminée: hoquet

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: nausées

Fréquent: vomissements, constipation, sécheresse buccale

Peu fréquent: haut-le cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pression au niveau de l'estomac, ballonnement), diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: transpiration

Peu fréquent: réactions cutanées (par ex., prurit, éruption, urticaire).

Affections musculo-squelettiques

Rare: faiblesse motrice

Affections hépatobiliaires

Dans quelques cas isolés, une élévation des enzymes hépatiques a été signalée en association temporelle avec l'utilisation thérapeutique de tramadol.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare: troubles de la miction (difficultés à uriner, dysurie et rétention urinaire)

Troubles généraux

Fréquent: fatigue

Rare: Réactions allergiques (par ex., dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, angioedème) et anaphylaxie; des symptômes de sevrage, similaires à ceux du sevrage des opioïdes: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hypercinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes ont été très rarement observés lors de l'arrêt du tramadol, dont: crises de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésie, acouphènes et autres symptômes inhabituels concernant le SNC (à savoir, confusion, idées délirantes, dépersonnalisation, perte du sens du réel, paranoïa).

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:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

En principe, en cas d'intoxication au tramadol, les symptômes sont les mêmes que ceux survenant avec tous les autres analgésiques d'action centrale (opioïdes). Ils incluent en particulier: myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, troubles de la conscience allant jusqu'au coma, convulsions et dépression respiratoire allant jusqu'à l'insuffisance respiratoire.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Il faut appliquer les mesures générales d'urgence. Maintenir la perméabilité des voies respiratoires (aspiration), la respiration et la circulation cardiovasculaire, en fonction des symptômes. En cas de dépression respiratoire, l'antidote est la naloxone. Lors d'études animales, la naloxone s'est avérée inefficace pour traiter les convulsions. Dans de tels cas, il faut administrer du diazépam par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication par voie orale, une décontamination gastro-intestinale par du charbon activé ou un lavage gastrique n'est recommandée que dans les deux heures qui suivent la prise du tramadol. Une décontamination gastro-intestinale plus tardive peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement élevées ou par des présentations à libération prolongée.

Le tramadol ne s'élimine que très faiblement du sérum par hémodialyse ou hémofiltration. Le traitement de l'intoxication aiguë à Tramadol Retard EG par l'utilisation isolée de l'hémodialyse ou de l'hémofiltration ne convient donc pas à la détoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres opioïdes, code ATC: N02AX02.

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale.

C'est un agoniste partiel non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , présentant une affinité plus grande pour le récepteur μ . D'autres mécanismes contribuant à l'effet antalgique sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et une augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol exerce une action antitussive. Par opposition à la morphine, l'administration d'une large gamme de doses analgésiques de tramadol n'exerce aucun effet dépresseur sur la respiration. La motilité gastro-intestinale est également moins affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire sont généralement faibles. La puissance du tramadol vaudrait 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) de celle de la morphine.

Population pédiatrique

Les effets d'une administration orale et parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus 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-chirurgicales (principalement abdominales), 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 2 mg/kg en prise unique ou 8 mg/kg par jour en prises 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

Suite à une administration orale, plus de 90 % de la dose de tramadol sont absorbés.

La biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 70 %, indépendamment de la prise concomitante de nourriture.

La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé s'explique probablement par le faible effet de premier passage, qui ne dépasse pas 30 % après une administration orale.

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

Après l'administration de tramadol retard 100 mg comprimés, le pic de concentration plasmatique ($C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml) est atteint après 4,9 heures. Après l'administration de tramadol retard 200 mg comprimés, il est atteint après 4,8 heures ($C_{\max} = 260 \pm 62$ ng/ml).

Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. De très faibles quantités de la substance et de son dérivé O-déméthyl se retrouvent dans le lait maternel (respectivement 0,1 % et 0,02 % de la dose administrée).

Le temps de demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est d'environ 6 heures, indépendamment du mode d'administration. Chez les patients de plus de 75 ans, il peut augmenter d'un facteur 1,4, environ.

Chez l'être humain, le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation et conjugaison des produits d'O-déméthylation à l'acide glucuronique. Seul l'O-déméthyl-tramadol est pharmacologiquement actif. Il existe d'importantes variations interindividuelles quantitatives entre les autres métabolites. A ce jour, on a identifié onze métabolites au niveau urinaire. Les études animales ont révélé que l'O-déméthyl-tramadol est plus puissant que la substance mère (facteur 2 à 4). Son temps de demi-vie $t_{1/2\beta}$ (chez 6 volontaires sains) est de 7,9 heures (intervalle: 5,4 – 9,6 heures) et correspond plus ou moins à celui du tramadol.

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

Le tramadol et ses métabolites s'éliminent presque totalement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulative s'élève à 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'altération de la fonction hépatique et rénale, la demi-vie peut augmenter légèrement. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, on a observé des temps de demi-vie d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ heures (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (O-déméthyl-tramadol); dans un cas extrême, ces valeurs étaient respectivement de 22,3 heures et de 36 heures. Chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 5 ml / min), les valeurs étaient de $11 \pm 3,2$ heures et de $16,9 \pm 3$ heures; dans un cas extrême, elles étaient respectivement de 19,5 heures et de 43,2 heures.

Dans l'intervalle de dose thérapeutique, le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire.

La relation entre les concentrations sériques et l'effet antalgique dépend de la dose administrée, mais varie considérablement de manière individuelle. Généralement, une concentration sérique de 100 à 300 ng/ml est efficace.

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration orale d'une dose unique et de doses multiples 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 montraient une variabilité plus élevée entre les sujets chez les enfants âgés de 8 ans et moins.

Chez 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 issues des études incluant ce groupe d'âge 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 une accumulation de l'O-desméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'une administration orale et parentérale répétée de tramadol durant 6 à 26 semaines à des rats et des chiens, ainsi que lors d'une administration orale durant 12 mois à des chiens, les examens hématologiques, clinico-chimiques et histologiques n'ont révélé aucun signe de modification induite par la substance. Ce n'est qu'aux doses élevées (bien au-dessus de la posologie thérapeutique) que des symptômes centraux survenaient: agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens toléraient des doses orales de respectivement 20 et 10 mg/kg de poids corporel, et en administration rectale, les chiens toléraient également des doses de 20 mg/kg de poids corporel sans la moindre réaction.

Chez le rat, l'administration de doses de tramadol de minimum 50 mg/kg/jour causait une intoxication maternelle et une augmentation de la mortalité des nouveau-nés. Chez les jeunes rats, des anomalies du développement survenaient: anomalies de l'ossification, ralentissement de l'ouverture du vagin et des yeux. La fertilité des rats mâles n'était pas altérée. Néanmoins, suite à l'administration de fortes doses (au moins 50 mg/kg/jour), le pourcentage de femelles donnant naissance à des jeunes se réduisait. Chez le lapin, l'administration de doses de minimum 125 mg/kg induisait des effets toxiques chez la mère, ainsi que des anomalies du squelette chez les jeunes.

Quelques tests *in vitro* ont mis en évidence des effets mutagènes. Les études *in vivo* n'ont, elles aussi, rien révélé de semblable. Sur la base des connaissances actuellement disponibles, le tramadol peut être considéré comme non-mutagène.

Chez le rat et la souris, on a réalisé des études évaluant le potentiel oncogène du chlorhydrate de tramadol. L'étude réalisée chez le rat n'a révélé aucune élévation du risque de tumeurs lié à la substance. Lors des études effectuées chez la souris, on a observé une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles (élévation dépendante de la dose, et non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation du risque de tumeurs pulmonaires chez les femelles de tous les groupes posologiques (significative mais indépendante de la dose).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté (E341)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Flacons de comprimés en PP/PE: 6 mois après première ouverture.

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 en Al / PVC clair, emballées dans des boîtes en carton contenant 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 et 500 comprimés.

Plaquettes en Al / PVC opaque avec sécurité enfant, emballées dans des boîtes en carton contenant 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 et 500 comprimés.

Pilulier en polypropylène, muni d'une fermeture de sécurité en polyéthylène et contenant 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 et 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tramadol Retard EG 100 mg comprimés à libération prolongée: BE300203 – BE300212 – BE300221

Tramadol Retard EG 150 mg comprimés à libération prolongée: BE300237 – BE300246 – BE300255

Tramadol Retard EG 200 mg comprimés à libération prolongée: BE300264 – BE300273 – BE300282

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

Date de première autorisation: 30 juillet 2007

Date de dernier renouvellement: 20 août 2009

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2021

Date de mise à jour du texte: 07/2021