

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol UNO Sandoz 200 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 112,41 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé rond, plat, à bords biseautés ; comportant deux couches blanches, une surface lisse, sans fractures ni rayures.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la douleur modérée à sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose doit être ajustée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité de chaque patient. La plus faible dose analgésique efficace doit généralement être sélectionnée.

Ce médicament est indiqué si des doses plus faibles (p. ex. 150 mg) n'ont pas suffi à soulager la douleur.

Le chlorhydrate de tramadol ne doit jamais être administré plus longtemps que cela n'est absolument nécessaire sur le plan thérapeutique. Si un traitement de la douleur par le chlorhydrate de tramadol semble être nécessaire pour plus longtemps compte tenu du type et de la sévérité de la maladie, alors un suivi étroit et régulier devra être entrepris à brefs intervalles (si nécessaire, avec des pauses dans l'administration), afin de déterminer si le traitement est toujours nécessaire et dans quelle mesure.

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans ou plus)

200 mg de chlorhydrate de tramadol une fois par jour. Si l'administration d'une dose plus élevée s'avère nécessaire, les prises doivent être espacées d'au moins 8 heures.

En principe, il conviendra de choisir la plus petite dose efficace sur le plan analgésique. Il ne faut pas dépasser des doses quotidiennes de 400 mg de substance active, sauf circonstances médicales particulières.

Population pédiatrique

Le chlorhydrate de tramadol n'est pas adapté pour les enfants âgés de moins de 12 ans.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est habituellement nécessaire chez les patients âgés de 75 ans maximum qui ne présentent pas d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les personnes âgées de plus de 75 ans, l'élimination est parfois plus lente. Dès lors, l'intervalle entre les prises sera prolongé si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est plus lente. Chez ces patients, il faut envisager sérieusement de prolonger les intervalles entre les prises, en fonction des besoins du patient. En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, la prise de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de tramadol n'est pas recommandée.

Remarque

Les posologies recommandées le sont uniquement à titre indicatif. La posologie doit, de préférence, observer un schéma fixe pour traiter la douleur chronique.

Mode d'administration

Les comprimés à libération prolongée doivent être avalés sans être croqués ni cassés en deux, avec une quantité suffisante de liquide, pendant ou en dehors des repas.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Tramadol UNO Sandoz, 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 UNO Sandoz est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- en cas d'intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opiacés ou tout autre psychotrope ;
- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours (voir rubrique 4.5) ;
- chez les patients souffrant d'épilepsie, laquelle n'est pas correctement maîtrisée par un traitement ;
- dans le traitement de la dépendance aux narcotiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le chlorhydrate de tramadol ne peut être utilisé qu'en faisant preuve d'une grande prudence :

- chez les patients dépendants aux opioïdes ;
- chez les patients ayant subi un traumatisme crânien, un choc ou présentant une diminution du niveau de conscience d'origine inconnue ;

- en cas de troubles du centre ou de la fonction respiratoire ;
- en cas d'augmentation de la pression intracrânienne ;
- en cas d'insuffisance rénale et hépatique (voir rubrique 4.2).

Chez les patients sensibles aux opiacés, le chlorhydrate de tramadol ne peut être utilisé qu'en faisant preuve d'une grande prudence.

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 % |

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.

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.

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.

Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients souffrant de dépression respiratoire, ou bien si des dépresseurs sont administrés en concomitance (voir rubrique 4.5), ou bien si la dose recommandée est dépassée de manière importante (voir rubrique 4.9), étant donné qu'un risque de dépression respiratoire ne peut pas être exclu dans de telles situations.

Risque de l'utilisation concomitante de sédatifs, comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille

L'utilisation concomitante de tramadol et de sédatifs, comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès du patient. En raison de ces risques, la prescription de tels médicaments en concomitance devra être réservée aux patients pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est possible. Si un médecin décide de prescrire le tramadol en concomitance avec des sédatifs, la dose efficace la plus faible devra être utilisée et la durée du traitement devra être la plus courte possible.

Les patients devront être étroitement surveillés pour des signes et des symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Par conséquent, il sera fortement recommandé d'informer les patients et leurs aidants de ces symptômes pour qu'ils en aient conscience (voir rubrique 4.5).

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 peut être envisagée.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez les patients ayant reçu du chlorhydrate de tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions peut être accru lorsque les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la dose quotidienne maximale recommandée (400 mg). De plus, le tramadol peut augmenter le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres médicaments destinés à abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5). Les patients souffrant d'épilepsie ou les patients pouvant présenter des convulsions ne doivent être traités par le chlorhydrate de tramadol que dans des circonstances exceptionnelles.

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

L'administration répétée d'opioïdes tels que Tramadol UNO Sandoz peut entraîner une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). L'utilisation répétée de Tramadol UNO Sandoz 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 UNO Sandoz 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 UNO Sandoz 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.

Chez les patients qui présentent une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement par le chlorhydrate de tramadol ne doit être entrepris que sur de courtes périodes et sous la plus stricte surveillance médicale.

Le tramadol ne convient pas comme traitement de substitution chez les patients dépendants aux opioïdes. Bien qu'il s'agisse d'un agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas inhiber les symptômes de sevrage de la morphine.

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

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé à libération prolongée, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le chlorhydrate de tramadol ne doit pas être pris en association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.3).

Chez les patients traités par IMAO dans les 14 jours précédant l'utilisation de péthidine – un opioïde – des interactions potentiellement mortelles ont été observées sur le système nerveux central, la fonction respiratoire et la fonction cardiovasculaire. Les mêmes interactions avec les IMAO ne peuvent pas être exclues pendant le traitement par le chlorhydrate de tramadol.

L'administration du chlorhydrate de tramadol en concomitance avec d'autres dépresseurs, y compris l'alcool, peut potentialiser les effets du tramadol sur le SNC (voir rubrique 4.8).

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

Sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille :

L'utilisation d'opioïdes en concomitance avec des sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et

de décès en raison de l'effet déprimeur supplémentaire sur le SNC. La dose et la durée d'utilisation du médicament concomitant devront être limitées (voir rubrique 4.4).

Autres dérivés morphiniques (incluant les antitussifs, les traitements de substitution), barbituriques : risque accru de dépression respiratoire, qui peut être fatale en cas de surdosage.

Jusqu'à là, les résultats des études pharmacocinétiques ont montré qu'en cas d'administration concomitante ou antérieure de cimétidine – un inhibiteur enzymatique – des interactions cliniquement pertinentes sont peu probables.

Une administration concomitante ou antérieure de carbamazépine – un inducteur enzymatique – peut diminuer l'effet analgésique et raccourcir la durée d'action du tramadol.

Agonistes/antagonistes mixtes (p. ex. buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : l'effet analgésique du tramadol – un agoniste pur – peut être diminué et un syndrome de sevrage peut survenir.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le risque de convulsions induites par les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et d'autres médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

L'utilisation thérapeutique concomitante de chlorhydrate de tramadol et de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les IMAO (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).

Compte tenu de rapports d'augmentation de l'INR, accompagnée de saignements graves et d'ecchymoses chez certains patients, il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'administration du chlorhydrate de tramadol en concomitance avec des dérivés coumariniques (p. ex. la warfarine).

D'autres substances actives connues pour inhiber le CYP3A4, comme le kétoconazole et l'érythromycine, peuvent inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite actif O-déméthylé. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée.

Dans un nombre limité d'études, l'administration préopératoire ou postopératoire d'ondansétron, un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT₃, a augmenté le besoin en chlorhydrate de tramadol des patients présentant des douleurs postopératoires. Malgré l'absence d'études, il est probable que les autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃ interagissent de la même manière avec le tramadol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans les études animales réalisées avec le tramadol, il a été démontré qu'à des doses très fortes, ce médicament avait des effets sur le développement des organes, la formation des os et la mortalité des nouveau-nés. Aucun effet tératogène n'a été observé. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes en ce qui concerne l'innocuité du tramadol pendant la grossesse chez les humains. Dès lors, le chlorhydrate de tramadol ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Le tramadol – administré avant ou pendant l'accouchement – n'affecte pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, l'administration du tramadol peut entraîner une altération de la fréquence respiratoire, qui n'est généralement pas cliniquement pertinente. Une utilisation chronique pendant la grossesse peut

donner lieu à des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrétée 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

L'expérience acquise suite à la commercialisation du produit suggère que le tramadol n'a aucun effet sur la fertilité.

Les études réalisées sur les animaux n'ont montré aucun effet du tramadol sur la fertilité.

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

Le tramadol a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Même lorsqu'il est pris dans le respect des instructions fournies, le chlorhydrate de tramadol peut entraîner des effets indésirables comme une somnolence et des sensations vertigineuses et, ainsi, altérer les réflexes des personnes conduisant des véhicules ou utilisant des machines. Cela est particulièrement le cas lors de la prise concomitante d'alcool ou d'autres substances psychotropes.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par tramadol sont les nausées et les vertiges, qui surviennent chez plus d'un patient sur dix.

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence. Cette dernière a été définie comme suit :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare : $\leq 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

| | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---------------------------------------------------|----------------------|-----------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|
| Affections du système immunitaire | | | | Réactions allergiques (p. ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, angioœdème, anaphylaxie) | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | Altérations de l'appétit | | Hypoglycémie |
| Affections psychiatriques (voir aussi ci-dessous) | | | | Hallucinations, confusion, délire, troubles du sommeil, anxiété, | | |

| | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| | | | | cauchemars | | |
| Affections du système nerveux (voir aussi ci-dessous) | Etourdissements | Céphalée, somnolence | | Paresthésie, tremblement, convulsions, contractions musculaires involontaires, coordination anormale, syncope, troubles de la parole | | Syndrome sérotoninergique, Syndrome d'apnées du sommeil |
| Affections oculaires | | | | Vision trouble, mydriase, miosis | | |
| Affections cardiaques | | | Influence sur la régulation de la circulation (palpitations, tachycardie)* | Bradycardie | | |
| Affections vasculaires | | | Influence sur la régulation de la circulation (hypotension orthostatique ou collapsus cardiovasculaire)* | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (voir également ci-après) | | | | Dépression respiratoire, dyspnée, aggravation de l'asthme | | Hoquet |
| Affections gastro-intestinales | Nausée | Constipation, xérostomie, vomissement | Haut-le-cœur, plaintes gastriques (p. ex. pression sur l'estomac, sensation de réplétion), diarrhée | | | |
| Affections hépato-biliaires | | | | | Elévation des taux de transaminases | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Diaphorèse | Prurit, exanthème, urticaire | | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | | Faiblesse musculaire | | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | Altérations de la miction (dysurie et rétention urinaire) | | |
| Troubles généraux et anomalies au site | | Fatigue | | | | |

| | | | | | | |
|------------------|--|--|--|----------------------------------------|--|--|
| d'administration | | | | | | |
| Investigations | | | | Augmentation de la pression artérielle | | |

* Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier sur l'administration intraveineuse de chlorhydrate de tramadol et chez les patients qui sont stressés physiquement.

Affections psychiatriques

Des symptômes psychologiques peuvent survenir suite à l'administration du chlorhydrate de tramadol. Leur intensité et leur nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la personnalité du patient et de la durée du traitement). Ils peuvent prendre la forme de modifications de l'humeur (habituellement exaltation, parfois dysphorie), de modifications de l'activité (habituellement inexistante, parfois augmentée) et de diminution des capacités cognitives et sensorielles (p. ex. comportement décisionnel, troubles de la perception).

Une dépendance peut survenir.

Des symptômes d'un syndrome de sevrage, similaires à ceux survenant en cas de désintoxication aux opiacés, peuvent survenir : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement observés en cas d'arrêt du tramadol incluent : crises de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, tintements dans les oreilles et symptômes inhabituels touchant le SNC (c.-à-d. confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections du système nerveux

Des convulsions ont été principalement observées après l'administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant avec des médicaments destinés à abaisser le seuil épiléptogène (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Pour le syndrome d'apnées du sommeil, voir rubrique 4.4.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Une dépression respiratoire peut survenir si les doses recommandées sont énormément dépassées ou si d'autres substances actives ayant un effet déprimeur sur le cerveau sont administrées en concomitance (voir rubrique 4.5). Des cas d'exacerbation de l'asthme ont été rapportés, mais aucun lien de cause à effet avec la substance active n'a pu être établi.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Tramadol UNO Sandoz 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 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.

4.9 Surdosage

Symptômes

En principe, en cas d'intoxication au tramadol, il faut s'attendre à des symptômes similaires à ceux observés avec d'autres analgésiques d'action centrale (opiacés). Ces derniers comprennent, en

particulier : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, troubles de la conscience allant jusqu'au coma du patient, convulsions et dépression respiratoire allant jusqu'à un arrêt respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Les mesures générales d'urgence sont indiquées. Prière de prévenir l'obstruction des voies respiratoires (aspiration !), préserver la respiration et la circulation, en fonction des symptômes.

En cas de dépression respiratoire, l'antidote utilisé est la naloxone. Dans les expériences menées chez l'animal, la naloxone n'a eu aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, il convient de donner du diazépam par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication aux formulations pharmaceutiques orales, une décontamination gastro-intestinale avec du charbon activé ou par lavage gastrique ne pourra être recommandée que dans les 2 heures qui suivent la prise du chlorhydrate de tramadol. Une décontamination gastro-intestinale ultérieure peut être utile en cas d'intoxication, suite à une utilisation de quantités ou de formulations pharmaceutiques à libération prolongée exceptionnellement élevées.

Le tramadol est éliminé de façon minime du sérum par hémodialyse ou hémofiltration. Par conséquent, le traitement d'une intoxication aiguë au tramadol uniquement par hémodialyse ou hémofiltration ne suffit pas à la désintoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, autres opiacés
Code ATC : N02AX02

Mécanisme d'action

Le tramadol est un analgésique opiacé d'action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur non sélectif des récepteurs opiacés μ , δ et κ , présentant une plus grande affinité pour le récepteur μ . D'autres mécanismes contribuant à son effet analgésique comprennent l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et une amélioration de la libération de sérotonine.

Efficacité et sécurité cliniques

Le tramadol a un effet antitussif. Contrairement à la morphine, un large éventail de doses analgésiques de tramadol n'a pas d'effet dépresseur sur les voies respiratoires. De plus, la motilité gastro-intestinale est peu affectée. Ses effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être limités. La puissance rapportée du tramadol se situe entre $1/10^e$ (un dixième) et $1/6^e$ (un sixième) de celle de la morphine.

Population pédiatrique

Les effets de l'administration du tramadol par voie entérale et par voie parentérale ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques réalisés auprès de plus de 2 000 patients pédiatriques, âgés entre 0 (nouveau-né) et 17 ans. Les indications pour le traitement des douleurs étudiées au cours de ces essais comprenaient les douleurs post-opératoires (principalement au niveau de l'abdomen), les douleurs suite à une extraction de dent, en raison de fractures, de brûlures ou de traumatismes, ainsi que toute autre affection douloureuse susceptible de nécessiter un traitement analgésique pendant au moins 7 jours.

Pour des doses uniques allant jusqu'à 2 mg/kg ou pour des doses multiples allant jusqu'à 8 mg/kg par jour (jusqu'à un maximum de 400 mg par jour), l'efficacité du chlorhydrate de tramadol s'est avérée supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Les essais menés ont confirmé l'efficacité du tramadol.

Le profil d'innocuité du tramadol était similaire chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de plus d'un an (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, plus de 90 % de tramadol est absorbé. La biodisponibilité absolue moyenne s'élève à environ 70 %, indépendamment de l'ingestion concomitante de nourriture. La différence entre la quantité de tramadol absorbée et la quantité disponible sous forme non métabolisée est probablement due à un faible effet de premier passage. Cet effet de premier passage suite à l'administration orale s'élève à un maximum de 30 %.

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

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'être humain, le tramadol est principalement métabolisé par N-déméthylation, O-déméthylation et par glucuroconjugaison des produits de la O-déméthylation. Seul le tramadol O-déméthylé est pharmacologiquement actif. Les autres métabolites se retrouvent en quantités extrêmement variables d'un individu à l'autre. Jusqu'à présent, on a identifié onze métabolites dans l'urine. Les expériences menées chez l'animal montrent que le tramadol O-déméthylé est 2 à 4 fois plus puissant que le composé parent. Sa demi-vie $t_{1/2B}$ (chez 6 volontaires en bonne santé) s'élève à 7,9 heures (fourchette de 5,4 à 9,6 heures) et atteint presque celle du tramadol.

L'inhibition de l'un ou des deux types d'isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6, impliquées dans la biotransformation du tramadol, peut impacter la concentration plasmatique de la substance active ou de son métabolite actif.

Élimination

Quel que soit le mode d'administration, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2B}$) est d'environ 6 heures. Elle peut être prolongée d'un facteur 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Le tramadol et ses métabolites sont presque complètement excrétés par les reins. L'excrétion urinaire cumulée représente 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. Il faut s'attendre à une légère prolongation des demi-vies chez les patients insuffisants hépatiques et rénaux. Chez des patients cirrhotiques, on a observé des demi-vies de $13,3 \pm 4,9$ heures (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (tramadol O-déméthylé) et, dans les cas extrêmes, des valeurs de 22,3 heures et 36 heures, respectivement. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 5 ml/min), les valeurs s'élevaient respectivement à $11 \pm 3,2$ et $16,9 \pm 3$ et, dans un cas extrême, à 19,5 et 43,2 heures.

Linéarité

Le chlorhydrate de tramadol a un profil pharmacocinétique linéaire dans l'éventail des doses thérapeutiques.

Le lien entre les concentrations sériques et l'effet analgésique est proportionnel à la dose, mais il varie énormément dans les cas isolés. Une concentration sérique de 100 à 300 ng/ml est généralement efficace.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyl-tramadol après l'administration orale d'une dose unique et de doses multiples chez des sujets âgés de 1 à 16 ans ont été généralement similaires à celles observées chez les adultes lorsque la dose était ajustée au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée entre les sujets âgés de 8 ans et moins.

Chez les enfants de moins d'1 an, la pharmacocinétique du tramadol et de l'O-desméthyl-tramadol a été étudiée, mais n'a pas été entièrement caractérisée. Les informations issues des études, menées entre autres auprès de ce groupe d'âge, indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyl-tramadol par le CYP2D6 augmente de manière continue chez les nouveau-nés, et les niveaux matures d'activité du CYP2D6 seraient atteints à environ 1 an. De plus, les systèmes immatures de glucuronocouplage et la fonction rénale immature peuvent entraîner une élimination lente et une accumulation de l'O-desméthyl-tramadol chez les enfants de moins d'un an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après des administrations orales et parentérales répétées de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et le chien, et après une administration orale pendant 12 mois chez le chien, les études hématologiques, clinico-chimiques et histologiques n'ont montré aucune preuve de modifications imputables à la substance active du produit. Des affections du SNC sont uniquement survenues après l'administration de doses considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et diminution de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et de 10 mg/kg de poids corporel. Les chiens ont toléré des doses rectales de 20 mg/kg de poids corporel, sans développer aucune réaction.

Chez les rats, des doses de tramadol égales ou supérieures à 50 mg/kg par jour ont entraîné des effets toxiques chez les mères et ont accru le risque de mortalité chez les nouveau-nés. Les petits ont présenté des troubles du développement, comme des troubles de la formation des os, ainsi qu'un retard dans l'ouverture du vagin et des yeux. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été affectée. Chez le lapin, on a pu observer des effets toxiques chez les mères et des anomalies du squelette chez les jeunes à des doses supérieures à 125 mg/kg.

Certains tests *in-vitro* ont révélé des effets mutagènes. Les études *in vivo* n'ont cependant pas montré de tels effets. Selon l'expérience acquise jusqu'à présent, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études ont été réalisées sur le potentiel tumorigène du tramadol chez le rat et la souris. L'étude réalisée chez les rats n'a montré aucun signe suggérant une augmentation de l'incidence des tumeurs imputable à la substance active du produit. Dans l'étude réalisée chez les souris, une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles (une augmentation proportionnelle à la dose, non significative à partir de 15 mg/kg). Une augmentation des tumeurs pulmonaires chez les femelles a également été notée dans tous les groupes posologiques (une augmentation significative, mais non proportionnelle à la dose).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate dicalcique dihydraté
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Cellulose microcristalline
Hypromellose
Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Povidone K 25
Huile de castor hydrogénée
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PP/aluminium.

Présentations : 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 ou 100x1 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE296651

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

Date de première autorisation : 4 juin 2007

Date du dernier renouvellement : 13 janvier 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2024