

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tradonal Odis 50 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol équivalent à 43,92 mg tramadol.

Excipients à effet notoire :

Aspartame et glucose.

Chaque comprimé contient 20 mg d'aspartame.

Chaque comprimé contient 5 mg d'arôme de racine de menthe qui contient de la maltodextrine (glucose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés orodispersibles.

Comprimés ronds, blancs, de forme biconcave, marqués de la lettre « T » sur une face et du nombre « 50 » sur l'autre et possédant le goût caractéristique de la menthe.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la douleur modérée à sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être ajustée en fonction de la sévérité de la douleur et de la sensibilité de chaque patient. La plus faible dose efficace pour l'analgésie doit généralement être choisie.

Posologie pour adultes et adolescents à partir de 12 ans

Utilisation orale

Douleur aiguë :

La dose initiale est de 50-100 mg selon l'intensité de la douleur. Celle-ci peut être suivie par des doses de 50 ou 100 mg espacées d'un minimum de 4 heures. La durée du traitement doit correspondre aux besoins cliniques.

Une dose totale quotidienne de 400 mg ne doit pas être dépassée exception faite de circonstances cliniques particulières.

Douleurs associées à une situation chronique :

Utiliser une dose initiale de 50 mg et ensuite ajuster la dose selon la sévérité de la douleur. Si nécessaire, la dose initiale peut être suivie par une dose de 50-100 mg toutes les 4 à 6 heures. Les doses recommandées sont mentionnées comme une ligne directrice. Les patients doivent toujours recevoir la plus petite dose permettant un contrôle efficace de la douleur. Une dose totale quotidienne de 400 mg ne doit pas être dépassée exception faite de circonstances cliniques particulières. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée à intervalles réguliers étant donné que des symptômes de sevrage et de dépendance ont été rapportés (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Population pédiatrique :

Tradonal Odis ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Patients âgés :

Une adaptation de la posologie n'est habituellement pas nécessaire chez les patients jusqu'à l'âge de 75 ans sans manifestation clinique d'insuffisance hépatique ou rénale. L'élimination peut être plus lente chez les patients âgés de plus de 75 ans. Dès lors, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit si nécessaire être envisagée.

Patients atteints d'Insuffisance rénale / insuffisance hépatique :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, un allongement de l'intervalle entre les prises doit être soigneusement considéré en fonction des besoins du patient. Chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, l'utilisation de Tradonal Odis n'est pas recommandée.

Étant donné que le tramadol est éliminé très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, une administration post-dialyse afin de maintenir l'analgésie n'est généralement pas nécessaire.

Mode d'administration

Le comprimé se disperse rapidement dans la bouche et est ensuite avalé. De façon alternative, le comprimé peut être dispersé dans un demi-verre d'eau, mélangé et ensuite avalé immédiatement et indépendamment des repas.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Tradonal 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

Hypersensibilité à la substance active, le chlorhydrate de tramadol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tradonal Odis ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une intoxication aiguë ou d'un surdosage à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques à action centrale, aux opioïdes et aux psychotropes.

Comme c'est le cas avec les autres opioïdes analgésiques, Tradonal Odis ne doit pas être administré aux patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou qui ont arrêté leur traitement depuis moins de deux semaines. Tradonal Odis ne doit pas être administré de façon concomitante avec la nalbuphine, la buprénorphine ou la pentazocine (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Médicament contre-indiqué aux patients souffrant d'une épilepsie non contrôlée.

Tradonal Odis ne doit pas être administré lors de l'allaitement si un traitement à long terme est nécessaire.

Tradonal Odis n'est pas adapté aux enfants âgés de moins de 12 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risques inhérents à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante de Tradonal Odis et de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Étant donné ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire Tradonal Odis en même temps que des médicaments sédatifs, il faut utiliser la dose efficace la plus faible, et la durée du traitement doit être la plus courte possible.

Les patients doivent être suivis étroitement à la recherche de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé que les patients et leurs soignants soient informés de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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

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

Tradonal Odis ne peut être utilisé comme traitement de substitution chez les patients dépendants aux opiacés. Bien qu'il s'agisse d'un agoniste des opiacés, le produit ne supprime pas les symptômes de sevrage morphinique. Quand un patient n'a plus besoin d'un traitement par le tramadol, il peut être recommandé de diminuer progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage.

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.

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'enzyme hépatique CYP2D6. Si un patient présente un déficit ou une absence totale de cette enzyme, il est possible que l'effet analgésique attendu ne soit pas obtenu. On estime que près de 7 % de la population caucasienne pourraient présenter ce déficit. Cependant, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il a un risque de développer des <effets indésirables> dus à la toxicité des opioïdes, même aux doses couramment prescrites.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes comprennent : confusion, somnolence, respiration superficielle, myosis, nausées, vomissements, constipation et manque d'appétit. Dans les cas sévères, cela peut inclure des symptômes

de dépression circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital et être fatals dans de très rares cas. Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence (%)
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du Nord	1 % à 2 %

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.

Population pédiatrique

Utilisation postopératoire chez les enfants

Certains cas rapportés dans la littérature publiée indiquent que le tramadol administré en postopératoire chez des enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie, dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, a entraîné des événements indésirables rares, mais pouvant engager le pronostic vital. Une extrême prudence doit être mise lorsque le tramadol est administré à des enfants afin de soulager la douleur postopératoire et le traitement doit s'accompagner d'une surveillance étroite pour détecter tout symptôme de toxicité des opioïdes, y compris une dépression respiratoire.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire peut être altérée, y compris du fait de troubles neuromusculaires, de maladies respiratoires ou cardiaques sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou des poumons, de traumatismes multiples ou d'interventions chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de toxicité des opioïdes.

La consommation d'alcool et l'utilisation concomitante de carbamazépine ne sont pas recommandées pendant le traitement.

Précautions :

Tradonal Odis doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un traumatisme crânien, une augmentation de la pression intracrânienne, un dysfonctionnement de la fonction rénale ou hépatique, une diminution du niveau de conscience ainsi que chez les patients prédisposés aux troubles convulsifs ou en état de choc.

Des convulsions ont été rapportées aux doses thérapeutiques et le risque peut augmenter à des doses dépassant la limite supérieure journalière usuelle. Les patients ayant des antécédents épileptiques ou ceux susceptibles de crise ne doivent être traités avec le tramadol que s'il existe des raisons contraignantes. Le risque de convulsions peut être augmenté chez les patients prenant du tramadol simultanément à des médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Aux doses recommandées, il est peu probable que Tradonal Odis produise une dépression respiratoire cliniquement significative. Cependant, la prudence est de mise lors du traitement de patients présentant une dépression respiratoire ou

des sécrétions bronchiques excessives et chez ceux qui prennent simultanément des médicaments déprimant le système nerveux central.

Hyperalgésie

L'hyperalgésie peut être diagnostiquée si le patient qui est traité avec des opioïdes pendant une longue période présente une douleur accrue.

Celle-ci peut se distinguer qualitativement et anatomiquement de la douleur liée à la progression de la maladie ou à la douleur paroxystique résultant du développement d'une tolérance aux opioïdes. La douleur associée à l'hyperalgésie est généralement plus diffuse que la douleur préexistante et moins définie en qualité. Les symptômes de l'hyperalgésie peuvent disparaître avec une réduction de la dose d'opioïdes.

Ce médicament contient 20 mg d'aspartame dans chaque comprimé orodispersible. L'aspartame est une source de phénylalanine qui peut être nocive pour les patients atteints de phénylcétonurie (PCU).

L'arôme menthe rootbeer contient de la maltodextrine (glucose). Les patients présentant une malabsorption rare du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Utilisations concomitantes contre-indiquées :

Des patients traités avec des IMAO moins de 14 jours avant l'administration de l'opioïde péthidine (analgésique opioïde) ont présenté des interactions potentiellement fatales affectant le système nerveux central ainsi que les centres respiratoire et circulatoire (risque de syndrome sérotoninergique – voir ci-dessous). La possibilité d'interactions similaires se produisant entre les IMAO (incluant les inhibiteurs IMAO sélectifs A et B et le linézolide) et le tramadol ne peut être exclue.

La combinaison de substances à l'action double agoniste/antagoniste (telles que la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine) et de tramadol n'est pas recommandée en raison du risque théorique que l'effet analgésique d'un agoniste pur soit atténué dans ces circonstances et qu'un syndrome de sevrage se produise.

Médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'un effet dépressif additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

L'usage thérapeutique concomitant du tramadol et de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs de la 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).

L'administration simultanée de Tradonal Odis avec d'autres substances agissant au niveau central (incluant d'autres dérivés opioïdes, les benzodiazépines, les barbituriques, d'autres anxiolytiques, les hypnotiques, les sédatifs antidépresseurs, les sédatifs antihistaminiques, les neuroleptiques, les substances anti-hypertensives à action centrale, le baclofène et l'alcool) peut potentialiser les effets dépressifs sur le système nerveux central incluant une dépression respiratoire.

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

L'administration simultanée de carbamazépine induit une diminution marquée des concentrations sériques en tramadol susceptible de réduire l'efficacité analgésique et de raccourcir la durée d'action.

Le tramadol peut induire des convulsions et augmenter le potentiel de substances telles que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et d'autres substances abaissant le seuil épileptogène (comme le bupropione, la

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

mirtazapine, le tétrahydrocannabinol) à induire des convulsions (voir rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Des cas isolés d'interactions avec les anticoagulants coumariniques ont été rapportés, se traduisant par une augmentation de l'INR (International Normalised Ratio ou rapport normalisé international). La prudence est donc de mise lorsque l'on débute un traitement par le tramadol chez des patients sous anticoagulants.

Dans un nombre limité d'études, l'administration pré- ou post-opératoire d'ondansétron, un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT₃, a augmenté les besoins en tramadol chez les patients présentant des douleurs post-opératoires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes chez l'homme pour évaluer les risques de malformation lorsque le tramadol est administré pendant le premier trimestre de la grossesse. Des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais, à doses élevées, une embryotoxicité due à une toxicité maternelle est apparue (voir rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique »).

Le tramadol traverse le placenta. Par conséquent, comme avec les autres analgésiques opioïdes, une utilisation chronique pendant le troisième trimestre de la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. À la fin de la grossesse, des doses élevées, même dans un traitement à court terme, peuvent provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Il n'existe pas de données adéquates permettant d'évaluer l'innocuité du tramadol chez la femme enceinte. Par conséquent, Tradonal Odis ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Environ 0,1 % de la dose de tramadol prise par la mère est excrétée dans le lait maternel. Pendant la période du post-partum immédiat, pour une posologie orale de la mère allant jusqu'à 400 mg par jour, cela correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3 % de la posologie maternelle ajustée en fonction du poids. Pour cette raison, le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la lactation, ou bien l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire après une dose unique de tramadol.

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

Tradonal Odis peut entraîner une somnolence, susceptible d'être potentialisée par l'alcool et les autres déprimeurs du SNC. Les patients ambulatoires doivent être avertis qu'ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables possibles classées par système organique et par fréquence.

Fréquence :

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

Liste tabulée des effets indésirables :

Système organique	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	<i>Rare</i>	- réactions allergiques (p. ex. dyspnée, bronchospasmes, sifflement respiratoire, œdème angioneurotique) et anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Rare</i>	- modification de l'appétit
	<i>Fréquence indéterminée</i>	- hypoglycémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	<i>Rare</i>	Les troubles décrits ci-après varient en intensité et en nature d'un patient à l'autre (voir ci-dessous) : - changements d'humeur (p. ex. exaltation, dysphorie) - changements d'activité (p. ex. diminution, augmentation) - changements dans les capacités cognitives et sensorielles (p. ex. comportement décisionnel,

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

		<p>troubles de la perception)</p> <ul style="list-style-type: none"> - hallucinations - confusion - troubles du sommeil - cauchemars - dépendance (voir ci-dessous)
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent</i>	- étourdissements
	<i>Fréquent</i>	- maux de tête - somnolence
	<i>Rare</i>	- convulsions épileptiformes (voir ci-dessous) - paresthésies - tremblements (trémor)
	<i>Très rare (y compris cas isolés)</i>	- vertige
	<i>Fréquence indéterminée</i>	- Syndrome sérotoninergique
Affections oculaires	<i>Rare</i>	- vision trouble
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i>	- effets sur la régulation cardiovasculaire (p. ex. palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique, collapsus cardiovasculaire). Ces effets peuvent survenir plus spécialement en cas d'administration intraveineuse et chez les patients en état de stress physique.
	<i>Rare</i>	- bradycardie, augmentation de la pression artérielle
Affections vasculaires	<i>Très rare (y compris cas isolés)</i>	- flushing
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Très rare (y compris cas isolés)</i>	- aggravation de l'asthme, dépression respiratoire (voir ci-dessous)
	<i>Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)</i>	- hoquet
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i>	- vomissements, nausées
	<i>Fréquent</i>	- constipation, sécheresse buccale
	<i>Peu fréquent</i>	- haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pression et de gonflement au niveau de l'estomac)
Affections hépatobiliaires	<i>Très rare (y compris cas isolés)</i>	- élévation des valeurs enzymatiques hépatiques (quelques cas isolés ont été rapportés)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i>	- transpiration
	<i>Peu fréquent</i>	- réactions dermiques (p. ex. prurit, rash, urticaire)
Affections musculosquelettiques et systémiques	<i>Rare</i>	- affaiblissement de la motricité
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Rare</i>	- troubles de la miction (difficultés à uriner et rétention urinaire)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i>	- fatigue

Après l'administration de tramadol, des effets secondaires psychiques peuvent se produire, variant individuellement en intensité et en nature (en fonction de la personnalité du patient et la durée du traitement). Il s'agit notamment de changements d'humeur (habituellement exaltation, occasionnellement dysphorie), de changements dans l'activité (généralement suppression, occasionnellement augmentation) et de changements des capacités cognitives et sensorielles (p. ex. comportement décisionnel, troubles de la perception), hallucinations, confusion, troubles du sommeil et cauchemars.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Tradonal Odis 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).

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux observés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent se produire : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremor et symptômes gastro-intestinaux.

Les convulsions épileptiformes sont rares et se produisent principalement après l'administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant avec des médicaments diminuant le seuil épileptogène ou induisant eux-mêmes des convulsions cérébrales (p. ex. antidépresseurs ou antipsychotiques, voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Une aggravation de l'asthme a également été rapportée, bien qu'une relation de cause à effet n'ait pu être établie. Une dépression respiratoire a été rapportée. Si les doses recommandées sont largement dépassées et que d'autres substances déprimant le système central sont administrées en concomitance (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), une dépression respiratoire peut se produire'.

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

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

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

Les symptômes d'un surdosage sont typiques de ceux observés avec d'autres analgésiques opioïdes et incluent myosis, vomissements, hypotension, collapsus cardiovasculaire, sédation et coma, crise épileptique et dépression respiratoire. Un arrêt respiratoire peut également se produire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Le traitement d'un surdosage nécessite le maintien des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires. La dépression respiratoire doit être traitée en utilisant la naloxone et les convulsions peuvent être contrôlées par le diazépam. L'administration de naloxone peut accroître le risque de crise épileptique. L'usage de benzodiazépines (par voie intraveineuse) doit être envisagé pour traiter les patients en état de crise.

Le tramadol étant peu éliminé du sérum par hémodialyse ou hémofiltration, ces moyens ne peuvent être envisagés pour traiter une intoxication aiguë en Tradonal Odis.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésique, autres opioïdes ; code ATC : N02AX02

Mécanisme d'action

Le tramadol est un analgésique à action centrale. C'est un agoniste pur non sélectif agissant sur les récepteurs opioïdes mu, delta et kappa, mais avec une affinité plus élevée pour les récepteurs mu. D'autres mécanismes pouvant contribuer à son effet analgésique sont une inhibition de la recapture synaptique de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de la sérotonine.

Le tramadol possède également une action antitussive. À la différence de la morphine, le tramadol ne déprime pas la respiration sur un large échelonnement de doses analgésiques. Les effets du tramadol sur le système cardiovasculaire sont comparativement faibles. L'efficacité du tramadol est comprise entre 1/10 et 1/6 de celle de la morphine.

Population pédiatrique

Les effets de l'administration entérale et parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques impliquant plus de 2 000 patients pédiatriques, allant du nouveau-né jusqu'à l'âge de 17 ans. Les indications pour le traitement de la douleur étudiées dans ces essais comprenaient les douleurs après une intervention chirurgicale (principalement abdominale), après des extractions chirurgicales de dents, dues à des fractures, des brûlures et des traumatismes ainsi que d'autres affections douloureuses susceptibles de nécessiter un traitement analgésique pendant au moins 7 jours.

Aux doses uniques allant jusqu'à 2 mg/kg ou aux 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 était supérieure au placebo et supérieure ou égale au paracétamol, à la nalbuphine, à la péthidine ou à la morphine à faible dose. Les essais menés ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de sécurité du tramadol était similaire chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus d'un an (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le tramadol est presque complètement absorbé. La biodisponibilité absolue moyenne est d'approximativement 70% après une dose unique et augmente à environ 90 % à l'état d'équilibre.

Après une administration unique par voie orale de 100 mg de chlorhydrate de tramadol à des volontaires jeunes et sains, des concentrations plasmatiques ont été détectées dans les 15-45 minutes, avec une C_{\max} moyenne de 280 à 308 ng/ml et un T_{\max} de 1,6 à 2 heures.

Dans une étude spécifique comparant le comprimé orodispersible à la gélule à libération immédiate, l'administration d'une dose unique de 50 mg de Tradonal Odis chez des volontaires sains a donné une AUC moyenne de 1102 ± 357 ng.h/ml, une C_{\max} moyenne de 141 ± 39 ng/ml et un T_{\max} moyen de 1,5 heure. Ceci démontre la bioéquivalence de la formulation à la gélule de 50 mg à libération immédiate (AUC 1008 ± 285 ng.h/ml ; C_{\max} 139 ± 37 ng/ml et T_{\max} 1,5 heure).

Distribution

Le taux de liaison du tramadol aux protéines plasmatiques est d'environ 20%. Elle est dépendante de la concentration plasmatique du médicament dans l'intervalle thérapeutique.

Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. Le tramadol et son métabolite, l'O-desméthyltramadol, sont détectables dans le lait maternel en très faibles quantités (respectivement 0,1 et 0,02% de la dose administrée).

Le tramadol possède une affinité élevée pour les tissus, avec un volume de distribution apparent compris entre 3 et 4 l/kg.

Biotransformation

Le tramadol est métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Il subit une biotransformation en un certain nombre de métabolites, principalement via N- et O- déméthylation. Le O-desméthyltramadol semble être le métabolite le plus actif du point de vue pharmacologique et montre une activité analgésique chez les rongeurs. Il est 2 à 4 fois plus actif que le tramadol.

Comme l'homme excrète un pourcentage plus élevé de tramadol inchangé que l'animal, il est supposé que la contribution de ce métabolite dans le cadre de l'activité analgésique est moins importante chez l'homme que chez l'animal. Chez l'homme, la concentration plasmatique de ce métabolite correspond à 25% environ de celle du tramadol inchangé.

L'inhibition d'une ou deux isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6, impliquées dans le métabolisme du tramadol, peut affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs.

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) était de $6,0 \pm 1,5$ heure chez de jeunes volontaires. Pour le O-desméthyltramadol, la demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ (déterminée sur 6 volontaires sains) était de 7,9 heures (extrêmes : 5,4 – 9,6 heures).

Lorsque du tramadol marqué au C^{14} a été administré à l'homme, approximativement 90% étaient excrétés via les reins tandis que les 10% restants apparaissaient dans les fèces.

La pharmacocinétique du tramadol est légèrement dépendante de l'âge chez des volontaires âgés jusqu'à 75 ans. Chez des volontaires âgés de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ était de $7,0 \pm 1,6$ heure après administration orale.

Étant donné que le tramadol est éliminé par voie tant métabolique que rénale, la demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ peut être prolongée en cas de dysfonction rénale ou hépatique. Cependant, l'augmentation de la demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est relativement faible si le fonctionnement d'au moins un des deux organes est maintenu. Chez des patients souffrant de cirrhose hépatique, la demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ du tramadol était en moyenne de $13,3 \pm 4,9$ heures, tandis qu'elle était en moyenne de $11,0 \pm 3,2$ heures chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 5 ml/min).

Linéarité/non-linéarité

Le profil pharmacocinétique du tramadol est linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques.

La relation PK/PD est dose-dépendante, mais varie dans un large intervalle. Généralement, une concentration sérique située entre 100 et 300 ng/ml est efficace.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après l'administration orale d'une dose unique et répétée chez des sujets âgés de 1 à 16 ans était généralement similaire à celle chez les adultes lors de l'ajustement de la dose en fonction du poids corporel, mais avec une plus grande variabilité entre les sujets chez les enfants âgés de 8 ans et moins.

Chez les enfants de moins de 1 an, la pharmacocinétique du tramadol et de l'O-desméthyltramadol a été étudiée, mais n'a pas été complètement décrite. Les données provenant des études incluant ce groupe d'âge indiquent que le taux de formation d'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente constamment chez les nouveau-nés, et que les niveaux de l'activité du cytochrome CYP2D6 chez les adultes sont supposés être atteints à l'âge de 1 an environ. En outre, l'immaturité des systèmes de glucurono-conjugaison et de la fonction rénale peut entraîner une élimination lente et une accumulation d'O-desméthyltramadol chez les enfants âgés de moins de 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicologie en administration unique ou répétée (rongeurs et chiens), il a été déterminé qu'une exposition au tramadol 10 fois supérieure aux doses attendues chez l'homme est nécessaire avant que des signes de toxicité (hépatotoxicité) ne soient observés. Les symptômes d'une intoxication sont typiques des opioïdes et incluent agitation, ataxie, vomissements, trémor, dyspnée et convulsions.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

L'exposition au tramadol (> à celle attendue chez l'homme), dans des études de toxicité menées durant toute la vie sur des rongeurs, n'a pas révélé de risque de carcinogénicité et une batterie de tests de mutagénicité réalisés *in vivo* et *in vitro* s'est révélée négative.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez l'animal dans les tests menés sur des rats et des lapins et au cours desquels ils ont été exposés à des doses de tramadol jusqu'à 7 fois plus élevées que celles données à l'homme. Des effets embryotoxiques (ossification retardée) minimales ont été observés dans les tests. Aucun effet sur la fertilité ou le développement de la progéniture n'a été observé dans les tests.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethylcellulose
Copolovidone
Dioxyde de silice
Mannitol (E421)
Crospovidone
Aspartame (E951)
Arôme menthe rootbeer
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous plaquettes constituées de deux feuilles :

- un complexe de polyamide/aluminium/PVC
- une feuille d'aluminium

Conditionnements de 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60 et 100 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 MARCHÉ

Viartis Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE: BE267032

LU: 2004110026

- 0386001: 1*100 cpr. ss blist
- 0385942: 1*30 cpr. ss blist
- 0385911: 1*10 cpr. ss blist
- 0385925: 1*20 cpr. ss blist
- 0385939: 1*28 cpr. ss blist
- 0385956: 1*40 cpr. ss blist
- 0385973: 1*50 cpr. ss blist
- 0385987: 1*56 cpr. ss blist
- 0385991: 1*60 cpr. ss blist

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

A. Date de première autorisation : 13 septembre 2004

B. Date de dernier renouvellement : 30 septembre 2018

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

05/2024

Date d'approbation du texte : 07/2024