

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tramadol Sandoz 50 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol 50 mg

Excipient(s) à effet notoire

Ce médicament contient de sodium (moins de 1 mmol de sodium par gélule).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à sévères qui justifient l'utilisation d'un analgésique à action centrale.

Tramadol Sandoz 50 mg gélules est indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Tramadol Sandoz ne peut en aucun cas être administré plus longtemps que ce qui est absolument nécessaire. Si un traitement prolongé de la douleur au moyen de Tramadol Sandoz est nécessaire en raison de la nature et de la sévérité de la maladie, une surveillance attentive et régulière est nécessaire (éventuellement avec des pauses thérapeutiques) pour contrôler si la poursuite du traitement est nécessaire, et dans quelle mesure.

Sauf indication contraire, Tramadol Sandoz doit être administré comme suit :

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

50-100 mg de chlorhydrate de tramadol toutes les 4 – 6 heures, en ne dépassant pas une dose quotidienne totale de 400 mg, excepté dans des circonstances cliniques exceptionnelles.

FORMES	<u>QUANTITÉ DE TRAMADOL/UNITÉ</u>	<u>DOSE PAR PRISE</u>
Gélules	50 mg/gélule	1 à 2 gélules
DOSE QUOTIDIENNE MOYENNE		3 à 4 prises par jour

Population pédiatrique

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire peut être altérée (voir rubrique 4.4).

Enfants de plus de 12 ans

Voir la posologie ci-dessus "Adultes et adolescents de plus de 12 ans".

Enfants de moins de 12 ans

En raison de leur dosage élevé, les capsules de 50 mg de Tramadol Sandoz ne conviennent pas aux enfants de moins de 12 ans. D'autres formes pharmaceutiques ou dosages plus appropriés doivent être utilisés.

Patients âgés

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

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique

L'élimination du tramadol est ralentie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Chez ces patients, il faut envisager soigneusement un allongement de l'intervalle posologique, en fonction des besoins du patient.

Mode d'administration

Voie orale. Doivent être prises avec suffisamment d'eau, en entier, pas en morceau et ne peuvent être mâchées. Prise avec ou sans nourriture.

Objectifs du traitement et de son arrêt

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tramadol Sandoz ne peut être utilisé qu'avec une prudence extrême chez les patients dépendant des opiacés et chez les patients victimes d'un traumatisme crânien, d'un choc, d'une diminution de conscience sans cause évidente, de troubles du centre respiratoire ou de la fonction respiratoire, ou qui présentent une hypertension intracrânienne.

Le produit ne peut être utilisé qu'avec prudence chez les patients sensibles aux opiacés.

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

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

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Dépression respiratoire

La prudence est de rigueur lors du traitement de patients souffrant de dépression respiratoire, ou en cas d'administration concomitante de médicaments qui inhibent le système nerveux central (voir rubrique 4.5), ou lorsque la dose recommandée est significativement dépassée

(voir rubrique 4.9), étant donné qu'on ne peut exclure la possibilité d'une dépression respiratoire dans ces situations.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque de ACS en fonction de la dose. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes peut être envisagée.

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.

Convulsions

Des convulsions ont été rapportées chez des patients ayant reçu des doses thérapeutiques. De plus, le risque de convulsions peut augmenter si les doses dépassent la dose quotidienne habituelle maximale. Les patients ayant des antécédents d'épilepsies ou susceptibles de présenter des crises d'épilepsies ne peuvent être traités que par tramadol en cas de raisons impératives. Le risque de convulsions peut augmenter chez les patients qui prennent tramadol avec un traitement concomitant qui peuvent abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).

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

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

Dépendance aux opioïdes

La nécessité clinique d'un traitement analgésique doit être évaluée régulièrement (voir section 4.2). Chez les patients ayant une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement par Tramadol Sandoz ne doit être administré que pendant de courtes périodes et sous surveillance médicale stricte.

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

Symptômes de sevrage

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui peuvent survenir avec les opiacés, peuvent apparaître même à des doses thérapeutiques et lors d'un traitement de courte durée (voir section 4.8). Les symptômes de sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement la dose au moment de l'arrêt du traitement, en particulier après de longues périodes de traitement (voir section 4.2).

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%

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.

On a rapporté des convulsions chez des patients ayant reçu du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions peut être accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). En outre, le tramadol peut augmenter le risque de convulsions chez les patients qui prennent d'autres médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients qui peuvent présenter des convulsions ne peuvent être traités par tramadol que dans des circonstances urgentes.

Population pédiatrique

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.

Excipients

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

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

Tramadol Sandoz ne peut être associé à des IMAO (voir rubrique 4.3).

Chez les patients traités par IMAO au cours des 14 derniers jours précédant l'utilisation de péthidine, un opiacé, on a observé des interactions potentiellement mortelles sur le système nerveux central, la fonction respiratoire et la fonction cardiovasculaire. On ne peut exclure les mêmes interactions avec les IMAO lors du traitement par Tramadol Sandoz.

L'administration concomitante de Tramadol Sandoz et d'autres médicaments qui ont une action dépressive centrale, y compris l'alcool, peut potentialiser les effets du tramadol sur le SNC (voir rubrique 4.8).

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

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

Jusqu'à présent, les résultats des études pharmacocinétiques ont démontré qu'en cas d'administration concomitante ou passée de cimétidine (inhibiteur enzymatique), des interactions cliniquement importantes sont peu probables. L'administration concomitante de cimétidine prolonge légèrement la demi-vie du tramadol, mais cela n'est pas cliniquement pertinent. L'administration concomitante ou passée de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action.

Le tramadol peut induire des convulsions et augmenter la potentialité de provoquer des convulsions pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

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 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).

Suite à des rapports d'augmentation de l'INR avec des hémorragies et ecchymoses sérieuses chez certains patients, la prudence est de rigueur en cas d'administration simultanée de tramadol et de dérivés coumariniques (p.ex. warfarine).

D'autres composants actifs connus pour inhiber le CYP3A4, comme le kétoconazole et l'érythromycine pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et vraisemblablement également le métabolisme du métabolite actif O-déméthylé. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.8).

Dans un nombre limité d'études, l'utilisation pré- ou postopératoire d'ondansétron, un antagoniste 5-HT₃ antiémétique, a augmenté les besoins en tramadol chez les patients souffrant de douleurs postopératoires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dans les études animales portant sur l'utilisation de tramadol, on a démontré, à des doses très élevées, des effets sur le développement des organes, la formation des os et la mortalité des nouveau-nés. On n'a pas observé d'effets tératogènes. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On dispose de preuves insuffisantes en ce qui concerne la sécurité du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Dès lors, Tramadol Sandoz ne peut être utilisé chez la femme enceinte.

Lorsqu'on administre du tramadol avant ou pendant l'accouchement, il n'a pas d'influence sur la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, l'administration de tramadol peut entraîner des modifications de la fréquence respiratoire, ce qui est en général dénué de signification clinique. L'utilisation chronique pendant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3% de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

Les données de surveillance post-commercialisation ne suggèrent aucun effet de tramadol sur la fertilité. Les études sur les animaux n'ont démontré aucun effet de tramadol sur la fertilité.

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

Même s'il est pris suivant les recommandations, Tramadol Sandoz peut provoquer des effets indésirables tels que somnolence et vertiges et par conséquent perturber les réactions des personnes qui conduisent un véhicule ou utilisent des machines.

Ceci est particulièrement d'application en cas d'association avec de l'alcool et d'autres substances psychotropes.

Tramadol Sandoz peut avoir une influence considérable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines car il peut influencer à tort les fonctions du système nerveux central (voir rubrique 4.8). Cela peut principalement se produire au début du traitement, en cas de modifications des dosages ou en cas d'utilisation d'alcool ou d'autres médicaments à action centrale (voir rubrique

4.5). Les patients doivent être mis en garde quant à la possibilité de conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vertiges, 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 : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections vasculaires

Peu fréquent : la régulation cardiovasculaire (hypotension posturale ou collapsus cardiovasculaire)¹.

Affections du système immunitaire

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : changement d'appétit

Fréquence indéterminée : hypoglycémie

Affections psychiatriques

Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, delirium², anxiété et cauchemars, des troubles de l'humeur (habituellement euphorie, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement une augmentation) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple en rapport avec le comportement décisionnel, troubles de la perception), de la dépendance et des symptômes de sevrage³.

Affections du système nerveux

Très fréquent : vertiges.

Fréquent : céphalées, somnolence.

Rare : paresthésies, tremblements, convulsions épileptiformes⁴, contractions musculaires involontaires, troubles de la coordination, syncope, troubles de l'élocution².

Fréquence indéterminée : syndrome sérotoninergique

Affections oculaires

Rare : vision trouble, mydriase², miose².

Affections cardiaques

Peu fréquent : régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie)¹.

Rare : bradycardie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : dépression respiratoire⁵, dyspnée

Une aggravation de l'asthme.

Fréquence indéterminée : hoquet

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées.

Fréquent : constipation, bouche sèche, vomissements.

Peu fréquent : haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (lourdeurs d'estomac, sensation de ballonnement), diarrhée.

Affections hépatobiliaires

Dans quelques cas isolés, on a rapporté une élévation des enzymes hépatiques durant l'utilisation thérapeutique de tramadol.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sudation.

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : faiblesse motrice.

Affections du rein et des voies urinaires

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue

Investigations

Rare : augmentation de la pression artérielle

¹ Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

² Ces effets indésirables ont été signalés spontanément au cours de la surveillance post-commercialisation et n'ont pas été observés dans les études cliniques. La fréquence a été calculée en appliquant la règle suivante : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la fréquence est inférieure ou égale à $3/X$, où X est égal à 19395, le nombre de patients exposés au cours des études cliniques et épidémiologiques.

³ Des symptômes de sevrage, analogues à ceux survenant lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir comme suit : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement survenus après l'arrêt du

tramadol sont : attaques de panique, attaques d'angoisse graves, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes SNC inhabituels (par exemple confusion, hallucinations, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

⁴ Des convulsions épileptiformes sont survenues surtout après l'administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.4 et 4.5)

⁵ Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses recommandées sont largement dépassées et si d'autres médicaments déprimeurs centraux sont administrés de façon concomitante (voir rubrique 4.5).

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Tramadol 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 cas d'intoxication par le tramadol, on peut en principe s'attendre à des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opiacés). Il s'agit en particulier de myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, troubles de conscience allant jusqu'au coma, convulsions et dépression respiratoire pouvant évoluer vers l'arrêt respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Les mesures d'urgence générales sont d'application. Il faut maintenir la perméabilité des voies respiratoires (inhalation !) et soutenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes. En cas de dépression respiratoire, utiliser de la naloxone selon le schéma suivant :

1. Injecter 0,4 mg à 2 mg de naloxone en bolus intraveineux. Si nécessaire, on peut administrer une dose plus élevée. L'injection peut être répétée toutes les 20 à 60 minutes.
2. Après l'injection de la 1^{re} dose en bolus intraveineux, la naloxone peut également être administrée en perfusion, en administrant deux tiers de la dose initiale injectée en bolus par heure. Pour éviter une diminution de la quantité de naloxone présente dans le sang, il faut administrer une deuxième dose, égale à la moitié de la dose initiale administrée en bolus, par voie intraveineuse, 15 minutes après le début de la perfusion.

Il faut instaurer un traitement médical intensif complémentaire.

L'induction de vomissements n'est pas recommandable, en raison du risque de convulsions.

Un lavage gastrique associé à un soutien respiratoire (intubation et ventilation artificielle) peut être indiqué dans les 2 heures qui suivent le surdosage.

On peut administrer du charbon activé dans une solution laxative aqueuse ou salée ; la quantité à administrer atteint 50 g pour les adultes et 1 g/kg pour les enfants.

Une décontamination gastro-intestinale ultérieure peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes ou en cas de formulations à libération prolongée.

En cas de convulsions, l'administration d'une benzodiazépine (par exemple du diazépam) est indiquée. En outre, il peut être nécessaire de protéger le patient du refroidissement.

Étant donné que l'hémodialyse ou l'hémofiltration n'éliminent que des quantités réduites de tramadol du sérum, l'hémodialyse ou l'hémofiltration seule ne suffisent pas pour traiter une intoxication aiguë par du tramadol.

Dans les expériences sur animaux, la naloxone n'avait aucun effet sur les convulsions. Dans ces cas, il faut administrer du diazépam par voie intraveineuse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres opiacés ; code ATC : N02 AX02

Le tramadol est un analgésique opiacé possédant une action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , possédant une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques sont l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et la libération accrue de sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. Contrairement à la morphine, le tramadol ne déprime pas la respiration sur un large échelonnement de doses analgésiques. La motilité gastro-intestinale est également moins influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu prononcés. La puissance du tramadol serait de 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) celle de la morphine.

Population pédiatrique

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

A des doses allant jusqu' à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure au placebo, et supérieure ou égale à 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

Absorption

Après une administration orale, le tramadol est rapidement et presque complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Il subit un effet de premier passage hépatique peu important (20 à 30 %). Après une administration orale, l'effet analgésique débute au bout de 15 minutes, pour atteindre son maximum au bout de 1 à 2 heures. La durée d'action est de 6 à 8 heures. La biodisponibilité du tramadol après une administration orale n'est pas affectée par l'administration concomitante d'aliments.

Distribution

Le tramadol diffuse largement dans l'organisme et il possède une affinité tissulaire élevée (foie, reins, rate, poumons, cerveau, etc.). Le tramadol est lié aux protéines à raison de 20 %.

Biotransformation

Le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation et par conjugaison des produits de la O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Des études conduites chez l'animal ont démontré que seul le métabolite M1 (O-déméthyltramadol) possède une activité analgésique plus élevée (de l'ordre de 2 à 4 fois) que celle de la substance mère. Le tramadol et son métabolite pharmacologiquement actif M1 sont excrétés à la fois par métabolisation et par voie rénale. Pour cette raison, la demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est légèrement allongée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Cette augmentation de la $t_{1/2\beta}$ reste néanmoins relativement réduite lorsqu'une de ces 2 fonctions est normale.

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.

Élimination

Le tramadol est presque complètement excrété par voie rénale, sous la forme de tramadol inchangé (10 à 30 %), et surtout sous forme de métabolites.

L'excrétion se déroule avec une $t_{1/2\beta}$ d'environ 6 heures chez une personne en bonne santé.

Chez les sujets âgés, cette excrétion est légèrement plus lente.

Chez les patients souffrant de cirrhose hépatique ou d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 5 ml/min), l'excrétion est ralentie, de sorte qu'une adaptation de la posologie est indiquée.

L'excrétion par voie biliaire est quasi insignifiante.

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après une dose unique et des doses multiples en administration orale à des sujets de 1 an à 16 ans ont été généralement semblables à ceux observés chez l'adulte lorsque la dose était ajustée au poids

corporel, mais avec une variabilité plus élevée les sujets les plus jeunes d'âge pouvant aller jusqu' à 8 ans.

Concernant les enfants de moins de 1 an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol ont été étudiés, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, et les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte seraient atteints à environ 1 an. En outre, les systèmes immatures de glucuronidation ainsi que la fonction rénale immature peuvent entraîner une élimination lente et l'accumulation de l'O-desméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après des administrations orales et parentérales répétées de tramadol pendant 6 à 26 semaines à des rats et des chiens, et après une administration orale pendant 12 mois à des chiens, les études hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucune preuve de modifications imputables au composant actif.

Les manifestations nerveuses centrales ne sont survenues qu'après des doses élevées, considérablement plus élevées que les doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et une diminution de la prise de poids. Les rats et les chiens ont supporté des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg de poids corporel, respectivement, et les chiens ont toléré des doses rectales de 20 mg/kg de poids corporel, sans présenter de réactions anormales.

Chez les rats, des doses de tramadol à partir de 50 mg/kg/jour ont entraîné des effets toxiques chez les mères et une augmentation de la mortalité chez les rats nouveau-nés. Les petits ont présenté des troubles du développement sous la forme de troubles de l'ossification et de l'imperforation du vagin et des yeux. La fertilité des animaux mâles n'était pas affectée. Après des doses plus élevées (à partir de 50 mg/kg/jour), le pourcentage de femelles gravides a diminué. Chez le lapin, on a montré des effets toxiques chez les mères et des anomalies squelettiques de la progéniture à partir de doses égales à 125 mg/kg.

Certains tests *in vitro* ont révélé des signes d'effets mutagènes. Ces effets n'ont pas été démontrés lors d'études *in vivo*. Selon l'expérience acquise jusqu'à présent, le tramadol ne peut être considéré comme mutagène.

Des études ont été effectuées chez des rats et des souris, à la recherche du potentiel cancérigène du chlorhydrate de tramadol. L'étude chez des rats n'a pas révélé d'indications d'une augmentation de l'incidence de tumeurs, imputable au composant actif. Dans l'étude effectuée sur des souris, on a noté une augmentation de la fréquence d'adénomes des cellules hépatiques chez les animaux mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation du nombre de tumeurs pulmonaires chez les femelles à tous les groupes posologiques (augmentation significative, mais non dépendante de la dose).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

hydrogénophosphate calcique dihydraté – carboxyméthylamylA sodique – stéarate de magnésium – dioxyde de titane (E 171) – oxyde de fer jaune (E 172) – gélatine – Indigotine/carmin d'indigo QSP une gélule.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage de 30, 60 ou 60 x 1 gélules en plaquettes PVC/Alu.
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 MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE254344

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

Date de première autorisation : 14 juillet 2003

Date de dernier renouvellement : 27 avril 2012

10. DATE DE MISE À JOUR / APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 08/2024