

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramium 200 mg gélules à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule contient 200 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notable : monostéarate de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, cf. rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Gélule avec une tête bleu clair et un corps transparent contenant des granulés blancs.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à sévères

(Cf. exemples en 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les gélules de Tramium doivent être administrées toutes les 24 heures.

La dose doit être ajustée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle du patient. Ceci est valable pour tous les médicaments qui soulagent la douleur. La bonne dose individuelle est celle qui soulage la douleur pendant 24 heures sans effets secondaires ou avec des effets secondaires d'un niveau tolérable. La dose effective la plus basse pour l'analgésie doit généralement être retenue.

Les patients qui étaient traités avec du tramadol à libération immédiate doivent avoir une dose quotidienne totale calculée, et commencer le traitement avec la dose la plus proche parmi les gélules de Tramium. Il est recommandé que les patients soient lentement titrés à des doses plus élevées pour minimiser les effets secondaires transitoires.

Tramium ne doit en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire (cf. également rubrique 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi). Si l'utilisation répétée ou un traitement au long cours avec le tramadol est nécessaire compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (avec des pauses thérapeutiques, si possible), en vue de déterminer si la poursuite du traitement est nécessaire.

La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 400 mg, sauf circonstances cliniques particulières.

Posologie chez les patients des groupes spéciaux

Adultes et enfants de plus de 12 ans

La posologie initiale habituelle est une gélule de 100-200 mg par jour. Si cette dose ne soulage pas la douleur, elle doit être augmentée jusqu'à ce qu'un soulagement de la douleur soit atteint.

Patients gériatriques

Un ajustement posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients jusqu'à l'âge de 75 ans sans manifestations cliniques d'insuffisance hépatique ou rénale. Chez les patients

âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Par conséquent, et si nécessaire, l'intervalle entre les doses doit être prolongé selon les besoins du patient. Si la posologie est augmentée l'état du patient doit être étroitement surveillé.

Patients avec une insuffisance rénale/dialyse

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'allongement de l'intervalle posologique doit être soigneusement évalué en fonction des besoins du patient. Le tramadol n'est pas recommandé chez les patients présentant une forme modérée à sévère de l'insuffisance hépatique (clairance de la créatinine < 30 ml/min). (Cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Patients avec une atteinte hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'allongement de l'intervalle posologique doit être soigneusement évalué en fonction des besoins du patient. Le tramadol est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Cf. également rubrique 4.3. Contre-indications). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, le tramadol n'est pas recommandé (Cf. également rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Enfants âgés de moins de 12 ans

Pas recommandé.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées en entier, sans les mâcher.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Tramium, 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 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Intoxication aiguë par l'alcool, les drogues hypnotiques, les analgésiques d'action centrale, les opioïdes ou les psychotropes.
- Le tramadol ne doit pas être administré à des patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les deux semaines qui suivent leur arrêt (cf. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)
- Insuffisance hépatique sévère
- Epilepsie non contrôlée par un traitement (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Allaitement maternel, si un traitement à long terme est nécessaire (cf. également rubrique 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde:

- En cas d'insuffisance respiratoire sévère, le tramadol n'est pas recommandé,
- Le tramadol n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une forme modérée ou sévère d'insuffisance rénale et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée.

- Le tramadol ne convient pas comme traitement de substitution chez les patients dépendants aux opioïdes. Bien qu'agoniste des récepteurs opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage de la morphine,
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités avec du tramadol qui étaient susceptibles de présenter des convulsions ou qui prenaient d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsivant, notamment des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, les analgésiques d'action centrale ou l'anesthésie locale. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions doivent être traités avec du tramadol uniquement dans des circonstances impérieuses. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol à la dose recommandée. Le risque est accru si les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose recommandée,
- L'utilisation concomitante d'agonistes/antagonistes opioïdes (la nalbuphine, la buprénorphine, la pentazocine) n'est pas recommandée (cf. 4,5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).
- Risque lié à l'utilisation concomitante des gabapentinoïdes ou de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres médicaments apparentés:
L'utilisation concomitante de Tramium et des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) ou de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres médicaments apparentés peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une profonde sédation, le coma ou la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec les gabapentinoïdes ou les médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. S'il est décidé de prescrire Tramium en association avec des gabapentinoïdes ou des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.
Les patients doivent être suivis de près afin de détecter les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

- Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'intermédiaire d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme chez le patient, l'effet analgésique attendu pourra ne pas être obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque, même à dose recommandée, de manifestation d'effets indésirables liés à la toxicité des opiacés.

Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas.

Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous:

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29 %
Afro-américain	de 3,4 % à 6,5 %
Asiatique	de 1,2 % à 2 %
Caucasien	de 3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	de 1 % à 2 %

Utilisation postopératoire chez les enfants

La littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre du traitement de l'apnée obstructive du sommeil, ayant mené à des événements indésirables rares mais pouvant engager le pronostic vital. L'administration de tramadol à des enfants pour le soulagement de douleurs postopératoires doit être sujette à la plus grande prudence et doit s'accompagner d'une étroite surveillance des symptômes en lien avec la toxicité des opiacés, notamment la dépression respiratoire.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants présentant une fonction respiratoire altérée, notamment en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatismes ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs sont susceptibles d'aggraver les symptômes de toxicité des opiacés.

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.

Précautions d'emploi:

- Le tramadol doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants des opioïdes, ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients sujets à des troubles convulsifs, des troubles des voies biliaires, chez les patients présentant un choc, une altération de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles du centre respiratoire ou de la fonction respiratoire, ou une élévation de la pression intracrânienne,
- Aux doses thérapeutiques, le tramadol peut causer des symptômes de sevrage.
- Les symptômes de sevrage, analogues à ceux des opiacés peuvent se produire comme suit: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
- Aux doses recommandées le tramadol est peu susceptible de produire une dépression respiratoire cliniquement pertinente. Le tramadol sera toutefois prescrit avec une attention particulière chez des patients atteints de dépression respiratoire ou de sécrétions bronchiques excessives et chez les patients prenant des médicaments dépresseurs du SNC de façon concomitante.
- Ce médicament contient du monostéarate de saccharose en tant que source de saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

L'utilisation répétée de Tramium 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 Tramium 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 Tramium 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.

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.

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

L'utilisation concomitante est contre-indiquée avec:

- les inhibiteurs non sélectifs de la A-MAO: risque de syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- les inhibiteurs sélectifs de la A-MAO: extrapolation des inhibiteurs non sélectifs de la MAO
- les inhibiteurs sélectifs de la B-MAO: excitation centrale, symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

En cas de traitement récent avec des inhibiteurs MAO, le début du traitement avec le tramadol sera reporté de deux semaines. (Cf. 4.3. Contre-indications)

L'utilisation concomitante n'est pas recommandée avec:

- l'alcool: l'alcool augmente l'effet sédatif des analgésiques opioïdes. L'effet sur la vigilance peut rendre la conduite de véhicules et l'utilisation de machines dangereuses. Évitez la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- la carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques: risque de réduction de l'efficacité et de la durée d'action en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du tramadol.
- les agonistes/antagonistes opioïdes (la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine): diminution de l'effet analgésique en bloquant l'effet aux récepteurs, avec le risque d'apparition du syndrome de sevrage.

L'utilisation concomitante suivante doit être prise en considération:

- 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 et de la noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs de la MAO (voir

section 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peuvent causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les autres dérivés d'opioïdes (y compris les médicaments antitussifs et les traitements de substitution) et les barbituriques. Augmentation du risque de dépression respiratoire qui peut être mortelle en cas de surdosage.

- Les autres déprimeurs centraux, tels que les autres opioïdes dérivés (y compris les médicaments antitussifs et traitements de substitution), les barbituriques, les benzodiazépines, les autres anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques sédatifs, les neuroleptiques, les médicaments antihypertenseurs agissant sur le système central, les gabapentinoïdes, la thalidomide et le baclofène. Ces médicaments peuvent causer une dépression centrale accrue. L'effet sur la vigilance peut rendre la conduite de véhicules et l'utilisation de machines dangereuses.
- Les gabapentinoïdes ou les médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres médicaments apparentés:
L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) ou des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès en raison d'un effet déprimeur additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).
- Quand médicalement appropriée, l'évaluation périodique du temps de prothrombine doit être effectuée lorsque le tramadol et des dérivés de la warfarine sont administrés de façon concomitante suite à des rapports de l'augmentation de l'INR.
- D'autres médicaments connus pour inhiber le CYP3A4, tels que le kétoconazole et l'érythromycine, peuvent inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études.
- Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel 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 pouvant faire baisser le seuil épileptogène (comme le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol) de provoquer des convulsions.
- Dans un nombre limité d'études, l'application pré- ou postopératoire de l'antagoniste antiémétique 5-HT₃, l'ondansétron, a augmenté le besoin en tramadol chez les patients souffrant de douleur postopératoire. "

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable d'éviter l'utilisation de Tramium au cours du premier trimestre de la grossesse. À partir du deuxième trimestre de la grossesse, une utilisation prudente est possible, ponctuellement.

Chez l'homme, il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer les effets de malformation du tramadol lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes, mais à des doses élevées, une foetotoxicité due à la toxicité maternelle est apparue (cf. rubrique 5.3 Données de sécurité précliniques).

Comme d'autres analgésiques opioïdes:

Au cours du premier trimestre, l'utilisation chronique du tramadol peut induire, pour tous les dosages, un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. À la fin de la grossesse, des doses élevées, même pour un traitement à court terme, peuvent provoquer une dépression respiratoire 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.

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

Le tramadol peut causer de la somnolence. L'alcool et d'autres médicaments qui ont un effet dépressur sur le système nerveux central peuvent augmenter cet effet. S'il est affecté, le patient ne doit pas conduire un véhicule ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges, qui sont observés chez plus de 10% des patients.

Affections cardiovasculaires:

Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $<1/100$): effet sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie, hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): bradycardie, augmentation de la pression artérielle

Affections du système nerveux:

Très fréquent ($\geq 1/10$): vertiges

Fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$): céphalées, somnolence

Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): modifications de l'appétit, paresthésie, tremblements, dépression respiratoire, convulsions épileptiformes, contractions musculaires involontaires, anomalies de la coordination, syncope.

Si les doses recommandées sont largement dépassées et si d'autres dépressur centraux sont administrés de façon concomitante (cf. rubrique 4.5), une dépression respiratoire peut survenir.

Des convulsions épileptiformes sont survenues principalement après l'administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant avec des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (cf. rubriques 4.4 et 4.5).

Fréquence indéterminée: Syndrome sérotoninergique

Affections psychiatriques:

Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): hallucinations, confusion, troubles du sommeil, anxiété et cauchemars. Des réactions psychiques indésirables peuvent survenir après l'administration de Tramium, qui varient individuellement en intensité et en nature (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). Il s'agit de troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), de modifications de l'activité (habituellement une diminution, occasionnellement un accroissement) et de modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance peut apparaître.

Affections oculaires:

Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): flou visuel

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): dyspnée

Une aggravation de l'asthme a été rapportée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Inconnu: hoquet

Affections gastro-intestinales:

Très fréquent ($\geq 1/10$): nausées

Fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$): vomissements, constipation, sécheresse de bouche

Peu fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$): hauts le coeur, irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, ballonnement), diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$): sueurs

Peu fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$): réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire)

Affections musculo-squelettiques:

Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): faiblesse musculaire

Affections hépatobiliaires:

Dans quelques cas, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée avec un lien temporel lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol

Affections des reins et des voies urinaires:

Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): troubles mictionnels (difficulté à uriner, dysurie et rétention urinaire)

Troubles généraux:

Fréquents ($\geq 1/100$ et $<1/10$): fatigue

Rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): Réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème angioneurotique) et anaphylaxie, syndromes de sevrage, analogues à ceux survenant lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

D'autres symptômes rarement observés lors de l'arrêt du traitement avec tramadol sont: attaques de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes inhabituels.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : Hypoglycémie

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Tramium 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 le système national de déclaration.

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

Comme pour les autres analgésiques opioïdes, les symptômes typiques d'un surdosage sont aussi le myosis, les vomissements, le collapsus cardiovasculaire, la sédation et le coma, les convulsions et la dépression respiratoire.

Des mesures d'urgences doivent être prises: les voies respiratoires doivent être maintenues ouvertes et les fonctions cardiovasculaires doivent être maintenues. En cas de dépression respiratoire, la naloxone peut être utilisée pour la réanimation. Les convulsions peuvent être contrôlées avec du diazépam.

Le tramadol est très faiblement épuré du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement des intoxications aiguës au tramadol à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration ne suffit pas.

L'évacuation du produit non absorbé par lavage gastrique est utile, en particulier quand une formulation à libération modifiée a été adoptée

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :Analgésique, code ATC: N02AX02

Le tramadol est un analgésique à action centrale. Le tramadol est un agoniste pure non sélectif des récepteurs opiacés μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres facteurs qui contribuent à ses effets analgésiques sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'accroissement de la libération de 5-HT.

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, des doses analgésiques de tramadol couvrant une large gamme ne présentent pas d'effets dépressifs respiratoires. Le tramadol n'influence pas la motilité gastro-intestinale et ses effets sur le système cardiovasculaire sont bénins. La puissance du tramadol serait 1/10 - 1/6 de celle de la morphine.

L'efficacité antinociceptive de Tramium a été démontrée chez des patients souffrant d'arthrose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

-Absorption: le tramadol est presque complètement absorbé quand il est administré par voie orale, et la biodisponibilité absolue est d'environ 70%. Le tramadol se métabolise en O-déméthyltramadol, qui a un effet antalgique chez les rongeurs. La demi-vie d'élimination du Tramadol est d'environ 6 heures. La demi-vie augmente, cependant, à 9h avec les gélules de Tramium en raison du long temps d'absorption.

Après administration d'une seule gélule de Tramium 200 mg chez un patient à jeun, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) est de 299,59 ng/ml (dans l'intervalle 240 - 300 ng/ml). Le T_{max} médian est de 9,59 heures (9-12 heures) La biodisponibilité de Tramium est totale et correspond, à dosage identique, à celle d'une forme orale de 50 mg à libération immédiate.

Avec la nourriture, la disponibilité et les propriétés de libération contrôlée des gélules de Tramium ont été maintenues, sans signe de dépôt.

En outre, à l'état d'équilibre, une gélule de Tramium 200 mg a un profil de biodisponibilité qui correspondrait à un produit absorbé immédiatement (gélules à 50 mg de tramadol à libération immédiate). La dispersion des patients participant à l'étude n'a pas été supérieure à celle du groupe de référence.

-Distribution: Le tramadol a une forte affinité tissulaire avec un volume apparent de distribution de 203 ± 40 litres après administration orale chez des volontaires sains. La liaison aux protéines est limitée à 20%.

-Métabolisme: chez l'homme, le tramadol est métabolisé principalement par N- et O-déméthylation puis conjugaison des produits de l'O-déméthylation par l'acide glucuronique. Seul le O-déméthyltramadol est actif sur le plan pharmacologique. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. A ce jour, onze métabolites ont été retrouvés dans les urines. Les expérimentations animales ont montré que l'O-déméthyltramadol est plus puissant que la molécule-mère d'un facteur de 2 à 4. Sa demi-vie $t_{1/2\beta}$ (chez 6 volontaires sains) est de 7,9 h (extrêmes de 5,4 à 9,6 h), soit approximativement celle du tramadol.

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

-Elimination: Le tramadol et ses métabolites sont presque entièrement excrétés par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90% de la dose totale radioactive administrée. En cas d'altération de la fonction rénale et hépatique, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ h (O-déméthyltramadol) ont été observées, avec un cas extrême, de 22,3 h et de 36 h respectivement. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <5 ml/min), les valeurs étaient de $11 \pm 3,2$ h et $16,9 \pm 3$ h avec, dans un cas extrême, respectivement 19,5 h et 43,2 h.

-Linéarité/non-linéarité: Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques. Une étude de proportionnalité à dose unique a confirmé une réponse pharmacocinétique linéaire (par rapport au tramadol et à l'O-déméthyltramadol) lors de l'administration de gélules de 100 mg, 150 mg et 200 mg.

La relation entre les concentrations sériques et l'effet analgésique est dose-dépendante, mais varie considérablement dans des cas particuliers. Une concentration sérique de 100 - 300 ng/ml est habituellement efficace.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmaco-toxicologie, de génotoxicité ou de potentiel carcinogène. Les études du tramadol chez les rats et les lapins n'ont révélé aucun effet tératogène. Cependant, la toxicité de l'embryon a été démontrée sous la forme d'un retard de l'ossification. La fertilité, la reproduction et le développement de la progéniture n'ont pas été affectés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule:

Cellulose microcristalline
Monostéarate de saccharose
Hypromellose
Talc
Polysorbate 80
Polyacrylate
Siméthicone
Stéarate de magnésium

Le corps de la gélule

Indigo carmine (E132)
Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 30, 50, 60 et 100 gélules en plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Laboratoires SMB S.A.

26-28 rue de la Pastorale

1080 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE249121

LU: 2003070041

- 0349476: Boîte de 10 gélules
- 0349493: Boîte de 20 gélules
- 0349509: Boîte de 30 gélules
- 0706033: Boîte de 50 gélules
- 0349512: Boîte de 60 gélules
- 0706047: Boîte de 100 gélules

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

Date de première autorisation: 4 février 2002

Date de renouvellement: 11 février 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2024

Date d'approbation du texte : 07/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS (www.afmps.be)