

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol EG 100 mg/ml solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol et 1 mg de polysorbate 20.

Excipient(s) à effet notoire:

1 ml de solution contient 200 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes.

Solution claire, incolore ou légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la douleur modérée à sévère.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité à la douleur du patient individuel. Les doses ne doivent pas être administrées à une fréquence supérieure à 4 par heure. La durée de l'effet analgésique dépend de l'intensité de la douleur et varie entre 4 et 8 heures.

Les périodes de traitement doivent être courtes et intermittentes car une accoutumance peut se produire lors de l'utilisation de tramadol. Les effets favorables d'une utilisation prolongée doivent être réévalués afin de s'assurer qu'ils l'emportent sur les risques d'accoutumance (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Adultes et enfants de plus de 12 ans

La dose unique habituelle est de 50 mg de chlorhydrate de tramadol (20 gouttes de Tramadol EG). Si le contrôle de la douleur demeure inadéquat 30 à 60 minutes après l'administration de 50 mg de chlorhydrate de tramadol, il est possible d'administrer une autre dose unique de 50 mg de chlorhydrate de tramadol.

En cas de douleur sévère, lorsque l'on ne parvient pas à atteindre une analgésie adéquate, une dose unique de 100 mg de chlorhydrate de tramadol doit être administrée. Si la douleur n'est pas soulagée, la posologie doit être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'un soulagement de la douleur.

Une dose quotidienne totale de 400 mg ne doit pas être dépassée, sauf dans certaines circonstances cliniques.

Patients gériatriques

Une adaptation posologique n'est en général pas nécessaire chez les patients âgés de 75 ans ou moins sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Dès lors, si nécessaire, les intervalles posologiques doivent être prolongés en fonction des besoins du patient.

Insuffisance/dialyse rénale et insuffisance hépatique

L'élimination du tramadol est retardée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être considéré de manière prudente en fonction des besoins du patient.

Le tramadol n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et/ou d'insuffisance hépatique sévère.

Enfants de 1 à 12 ans

Les enfants de 1 à 12 ans reçoivent une dose unique de 1 à 2 mg de chlorhydrate de tramadol par kg de poids corporel. Une dose quotidienne totale de 8 mg de substance active/kg de poids corporels, avec un maximum respectif de 400 mg, ne doit pas être dépassée sauf dans certaines circonstances cliniques (voir rubrique 5.1).

Le tableau ci-dessous donne des exemples typiques de classes d'âge respectives (1 goutte de Tramadol EG contient environ 2,5 mg de chlorhydrate de tramadol):

Age	Poids corporel	Nombre de gouttes
1 an	10 kg	4-8
3 ans	15 kg	6-12
6 ans	20 kg	8-16
9 ans	30 kg	12-24
11 ans	45 kg	18-36

Mode d'administration

Les gouttes doivent être prises avec une quantité suffisante de liquide ou sur un sucre, en dehors des repas.

Remarque

Les doses recommandées sont données à titre indicatif. En général, la dose efficace la plus faible ayant un effet analgésique doit être utilisée. Les douleurs chroniques seront de préférence gérées selon un schéma posologique fixe.

Durée du traitement

Le tramadol ne doit jamais être utilisé plus longtemps qu'il n'est absolument nécessaire pour contrôler la douleur.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Tramadol EG, 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 alcool, hypnotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes.
- Le tramadol ne peut pas être administré aux patients traités par inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO) ou ayant arrêté la prise de ces inhibiteurs il y a moins de deux semaines.
- Chez les patients souffrant d'épilepsie non contrôlée adéquatement par le traitement.
- Le tramadol ne peut pas être utilisé dans le cadre d'une cure de désintoxication aux narcotiques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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

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

Le tramadol ne convient pas comme traitement de substitution chez les patients présentant une accoutumance aux opioïdes. Bien qu'il s'agisse d'un agoniste opioïde, le tramadol ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine.

Troubles respiratoires liés au sommeil

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

Insuffisance surrénalienne

Les antalgiques opioïdes peuvent occasionnellement provoquer une insuffisance surrénalienne réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïde. Les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë ou chronique peuvent inclure par ex. douleur abdominale sévère, nausées et vomissements, hypotension artérielle, fatigue extrême, diminution de l'appétit et perte de poids.

Métabolisme par le CYP2D6

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

Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas. Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous:

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.

Précautions

Des convulsions ont été rapportées à des doses thérapeutiques et le risque peut être accru si les doses dépassent la dose quotidienne habituelle maximale (400 mg de tramadol). Les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou susceptibles de présenter des convulsions ne doivent être traités par tramadol qu'en présence de raisons impérieuses. Le risque de convulsions peut augmenter chez les patients prenant du tramadol et une médication concomitante susceptible d'abaisser le seuil convulsivant (voir rubrique 4.5).

Le tramadol ne sera utilisé qu'avec précaution chez les patients sensibles aux opiacés.

Le tramadol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une accoutumance aux opioïdes, un traumatisme crânien, une élévation de la pression intracrânienne, un niveau de conscience réduit d'origine incertaine et chez les patients enclins à des troubles convulsifs ou les personnes en état de choc.

La prudence est de rigueur chez les patients souffrant de dépression respiratoire, en cas d'administration concomitante de médicaments déprimeurs du SNC (voir rubrique 4.5) ou si la posologie recommandée est dépassée de manière significative (voir rubrique 4.9), étant donné que le risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.

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

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

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

En cas d'arrêt de traitement par tramadol, il est conseillé de réduire 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.

Excipients

Ce médicament contient du 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. Peut être nocif pour les dents.

Ce médicament contient du polysorbate 20. Les polysorbates peuvent influencer la pharmacocinétique des médicaments concomitants (par exemple, amélioration de l'absorption gastro-intestinale).

Ce médicament contient 0,56 mg de sodium (moins de 1 mmol (23 mg)) par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le tramadol ne doit pas être combiné à des inhibiteurs des MAO (voir rubrique 4.3). Chez les patients traités par inhibiteurs des MAO dans les 14 jours qui ont précédé l'utilisation de la péthidine, un opioïde, des interactions sur le système nerveux central et la fonction respiratoire

et cardiovasculaire pouvant mettre en danger la vie du patient ont été observées. Les mêmes interactions avec les inhibiteurs des MAO ne peuvent être exclues durant le traitement par le tramadol.

L'administration concomitante de tramadol et d'autres médicaments dépresseurs à action centrale, y compris l'alcool, peut renforcer les effets sur le SNC (voir rubrique 4.8).

L'utilisation concomitante de Tramadol EG 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 (un inducteur enzymatique) diminue clairement les concentrations sériques de tramadol, ce qui réduit son effet analgésique et sa durée d'action. Jusqu'à présent, les résultats d'études pharmacocinétiques ont montré qu'en cas d'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (un inducteur enzymatique), la survenue d'interactions cliniquement significatives est peu probable.

La combinaison d'agonistes/antagonistes mixtes (p. ex.: buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) et de tramadol est déconseillée, étant donné que l'effet analgésique d'un agoniste pur peut théoriquement être réduit dans de telles circonstances.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le risque de convulsions causées par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que fluoxétine ou fluvoxamine, des inhibiteurs de la recapture de sérotonine-norépinéphrine (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil convulsivant (tels que bupropione, mirtazapine, tétrahydrocannabinole) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La prudence est de mise en cas de traitement concomitant par tramadol et des dérivés de la coumarine (p. ex.: warfarine) étant donné que des cas d'augmentation de l'INR et d'ecchymoses ont été rapportés chez certains patients. Le mécanisme de cette interaction est inconnu.

L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de sérotonine- norépinéphrine (IRSN), les inhibiteurs des MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

Dans un nombre limité d'études, l'administration pré- et postopératoire de l'antagoniste antiémétique 5-HT₃, ondansétron, a augmenté les besoins en tramadol chez les patients souffrant de douleurs postopératoires. Bien qu'aucun test n'ait été effectué, d'autres antagonistes du récepteur 5-HT₃ pourraient interagir de façon similaire avec le tramadol.

Sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés:

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées concernant l'utilisation du tramadol chez la femme enceinte. Des études réalisées chez l'animal ont révélé des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale à des doses toxiques pour la mère chez le rat et le lapin. Aucun effet tératogène n'a été observé. Par conséquent, le tramadol ne doit être utilisé durant la grossesse que si les effets favorables potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Si le contrôle de la douleur au moyen d'opioïdes est indiqué durant la grossesse, l'utilisation du tramadol doit être limitée à des doses uniques. En cas de grossesse, l'utilisation chronique du tramadol doit être évitée car le tramadol traverse la barrière placentaire et le nouveau-né peut souffrir de symptômes de sevrage liés à l'accoutumance.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut provoquer des modifications de la fréquence respiratoire, généralement sans importance clinique.

Allaitement

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

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

Même lorsqu'il est pris conformément aux instructions, le tramadol peut provoquer une somnolence et des vertiges et, ainsi, altérer les réactions lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. C'est particulièrement le cas en combinaison avec de l'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs du SNC. Si le patient est affecté par ces effets, il ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les nausées et les vertiges, ces deux symptômes se manifestant chez plus de 10% des patients.

Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables 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 (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Fréquence indéterminée: hypoglycémie

Affections psychiatriques:

Rare: hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. Des effets indésirables psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction

de la personnalité du patient et de la durée du traitement) peuvent survenir après l'administration de tramadol. Ces effets incluent des modifications de l'humeur (habituellement une sensation d'euphorie, occasionnellement de dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution, occasionnellement une augmentation) et des modifications de la capacité cognitive et sensorielle (p. ex.: le comportement de décision, des troubles de la perception).

Une accoutumance peut se produire.

Affections du système nerveux:

Très fréquent: vertiges
Fréquent: céphalées, somnolence
Rare: modifications de l'appétit, paresthésie, tremblements, dépression respiratoire, convulsions épileptiformes, contractions musculaires involontaires, coordination anormale, syncope.

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

Des convulsions épileptiformes sont survenues principalement après l'administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil convulsivant ou qui déclenchent eux-mêmes des convulsions cérébrales (voir rubrique 4.5).

Fréquence indéterminée: syndrome sérotoninergique, troubles du langage

Affections oculaires:

Rare: vision floue
Fréquence indéterminée: mydriase

Affections cardiaques:

Peu fréquent: Effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie, hypotension posturale ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier en cas d'administration intraveineuse et chez les patients se trouvant en état de stress physique.
Rare: bradycardie, élévation de la tension artérielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Rare: dyspnée
Fréquence indéterminée: hoquet

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

Affections gastro-intestinales:

Très fréquent: nausées
Fréquent: vomissements, constipation, sécheresse de la bouche
Peu fréquent: haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (une sensation de pression sur l'estomac, ballonnements), diarrhée

Affections hépatobiliaires:

Quelques cas isolés d'augmentation des valeurs d'enzymes hépatiques ont été rapportés, liés temporairement à l'utilisation thérapeutique de tramadol.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent: sueurs
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 de la miction (difficultés à uriner et rétention urinaire)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent: fatigue

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

Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement observés, incluant: attaques de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et symptômes inhabituels du SNC (p. ex.: confusion, délires, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Tramadol EG 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:

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

Symptômes

En principe, lors d'une intoxication par tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de sédation et coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Suivre les règles générales de gestion des urgences afin d'assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration!) et de maintenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes; la naloxone doit être utilisée en tant qu'antidote d'une dépression respiratoire; les convulsions peuvent être contrôlées par le diazépam.

Le tramadol est très faiblement éliminé du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. Dès lors, le traitement d'une intoxication aiguë par tramadol via hémodialyse ou hémofiltration seule ne convient pas pour une désintoxication.

En cas d'intoxication par des formulations orales, une décontamination gastro-intestinale avec du charbon activé ou un lavage gastrique n'est recommandée que dans les 2 heures qui suivent la prise du tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut s'avérer utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes ou des formulations à libération prolongée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analgésiques, autres opioïdes, code ATC: N02AX02

Le tramadol est un analgésique à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non-sélectif agissant sur les récepteurs opioïdes μ , δ et κ avec une affinité supérieure pour le récepteur μ . Les autres mécanismes qui pourraient contribuer à son effet analgésique sont l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et une amélioration de la libération de sérotonine.

Population pédiatrique

Les effets d'une administration orale et parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 patients pédiatriques âgés de 0 (nouveau-né) à 17 ans. Les indications étudiées dans ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicales (principalement abdominales), des douleurs suite à des extractions dentaires chirurgicales, des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres conditions douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

A des doses allant jusqu'à 2 mg/kg en prise unique ou 8 mg/kg par jour en prises multiples (sans dépasser 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure au placebo et supérieure ou égale au paracétamol, à la nalbuphine, à la péthidine ou à la morphine à faible dose. Les essais conduits ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de sécurité du tramadol était similaire chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de plus de 1 an (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une dose unique, le tramadol est absorbé en quasi-totalité et la biodisponibilité absolue s'élève à environ 70%. La différence entre le médicament mère absorbé et disponible serait due à un métabolisme de premier passage bas, qui ne dépasse pas 30% après administration orale.

Distribution

Les données suggèrent une distribution efficace et une haute liaison tissulaire au vu des valeurs concernant le volume de distribution qui sont plus élevées que le volume corporel. Les taux de liaison protéinique étaient de 4 à 20%.

Biotransformation

Le CYP2D6 hépatique semble en majeure partie responsable de la formation de O-déméthyltramadol, tandis que la formation de N-déméthyltramadol est catalysée par le CYP2D6 et le CYP3A4. La combinaison des produits de O-déméthylation avec de l'acide glucuronique est possible. Seul le O-déméthyltramadol est pharmacologiquement actif. Environ 5 à 10% de la population caucasienne présentent un métabolisme lent et une activité réduite de l'enzyme CYP2D6. Les concentrations sériques du tramadol sont plus élevées chez les personnes au métabolisme lent que chez celles ayant un métabolisme rapide, alors que les concentrations de O-déméthyltramadol sont moins élevées.

L'inhibition d'un ou des deux types des iso-enzymes CYP3A4 (p. ex.: kétoconazole, érythromycine) et CYP2D6 (p. ex.: fluoxétine, paroxétine, quinidine, ritonavir) qui jouent un rôle dans la biotransformation du tramadol peut avoir une influence sur les concentrations plasmatiques de tramadol ou de son métabolite actif. Il en va de même pour les inducteurs enzymatiques (p. ex.: rifampicine, phénytoïne).

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont presque entièrement excrétés par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulative représente 90% de la radioactivité totale de la dose administrée. La demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$) est d'environ 6 heures, quel que soit le mode d'administration. La demi-vie de O-déméthyltramadol est comparable à celle du tramadol.

La demi-vie peut augmenter d'un facteur de 1,4 chez les patients de plus de 75 ans. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et rénale, il faut s'attendre à une légère augmentation des demi-vies. Chez les patients présentant une insuffisance sévère d'un organe (p. ex.: cirrhose hépatique, clairance de la créatinine < 5 ml/min), un doublement voire un triplement de la demi-vie d'élimination a été observé.

Linéarité/non-linéarité

Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques.

La relation entre les concentrations sériques et l'action analgésique dépend de la dose, bien que de grandes différences puissent se présenter dans des cas isolés. En général, une concentration sérique de 100-300 ng/ml est efficace.

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration orale d'une dose unique et de doses multiples à des sujets de 1 an à 16 ans ont été généralement semblables à ceux observés chez l'adulte lorsque la dose était ajustée au poids corporel, mais montraient une variabilité plus élevée entre les sujets chez les enfants âgés de 8 ans et moins.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Toutes les données issues de tests *in vitro* et *in vivo* indiquent que le tramadol n'entraîne pas de risque génotoxique pour l'homme. Dans une étude cancérologique avec des souris, une incidence accrue de tumeurs ordinaires de souris (des poumons et du foie) a été observée. Ce

phénomène n'a pas été constaté dans une étude cancérologique avec des rats. Il n'entraînerait pas de risques pour l'homme. Lors de l'administration de tramadol chez des rats, aucun effet n'a été observé sur la fertilité et la fonction reproductrice.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbate de potassium

Saccharose

Polysorbate 20

Saccharine de sodium dihydraté

Essence de menthe poivrée (limonène, cinéole, menthone, menthofurane, isomenthone, acétate de menthyle, menthol, pulégone, carvone)

Anéthol

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation après ouverture: 12 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun de type 3 avec un compte-goutte en polyéthylène et un bouchon à vis en polypropylène.

10 ml, 20 ml, 3x10 ml, 5x10 ml, 30 ml, 50 ml, 2x50 ml et 100 ml de solution.

Le flacon est muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE245707

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

Date de première autorisation: 14 mars 1995
Date de dernier renouvellement: 21 mars 2011

10. DATE D'APPROBATION DU TEXTE

07/2024