

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CONTRAMAL 50 mg gélules
CONTRAMAL 100 mg/ml solution buvable en gouttes
CONTRAMAL 100 mg/ml solution buvable
CONTRAMAL 100 mg/2 ml solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CONTRAMAL 50 mg gélules

1 gélule Contramal contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol.

CONTRAMAL 100 mg/ml solution buvable en gouttes (10ml)

20 gouttes (équivalent à 0,5 ml) solution buvable en gouttes, contiennent 50 mg chlorhydrate de tramadol.

Excipients à effet notoire : 0,5 ml de solution contient 100 mg de saccharose et 0,5 mg de hydroxystéarate de macrogolglycérol. (voir rubrique 4.4)

Ce médicament contient 150 mg de propylène glycol par ml.

CONTRAMAL 100 mg/ml solution buvable (50ml avec pompe doseuse)

4 pression du pompe doseuse (équivalent à 0,5ml) solution buvable, contiennent 50 mg chlorhydrate de tramadol.

Excipients à effet notoire : 0,5 ml de solution contient 100 mg de saccharose et 0,5 mg de macrogol glycérol hydroxystéarate. (voir rubrique 4.4)

Ce médicament contient 150 mg de propylène glycol par ml.

CONTRAMAL 100 mg/2 ml solution injectable ou pour perfusion

1 ampoule Contramal, solution injectable ou pour perfusion contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol/2ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

CONTRAMAL 50 mg : gélules
- Capsules jaunes, brillants et oblongs

CONTRAMAL 100 mg/ml : solution buvable en gouttes
- Solution claire, légèrement visqueuse, incolore à jaune clair.

CONTRAMAL 100 mg/ml : solution buvable
- Solution claire, légèrement visqueuse, incolore à jaune clair.

CONTRAMAL 100 mg/2 ml : solution injectable (intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée) ou pour perfusion
- Solution claire, incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Pour les 50 mg gélules:

Indiqué chez l'adulte, les adolescents et les enfants de plus de 12 ans

Pour les 100 mg/2 ml solution injectable ou pour perfusion, 100 mg/ml solution buvable en gouttes et 100 mg/ml solution buvable:

Indiqué chez l'adulte, les adolescents et les enfants de plus de 12 ans et la population pédiatrique de plus d'1 an.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

La dose quotidienne totale de 400 mg de chlorhydrate de tramadol ne peut pas être dépassée, sauf en cas de circonstances cliniques exceptionnelles.

À moins que votre médecin vous l'ai prescrit différemment, Contramal devra être administré comme suit :

Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans :

50 mg à 100 mg de chlorhydrate de tramadol toutes les 4-6 heures (voir rubrique 5.1).

FORMES	QUANTITE TRAMADOL/UNITE	DOSE PAR PRISE
Gélules	50 mg/gélule	1 à 2 gélules
Solution buvable en gouttes (10 ml)	100 mg/ml = 40 gouttes	20 à 40 gouttes
Solution buvable (50 ml, avec pompe doseuse)	100 mg/ml = 8 pressions (1 pression = 5 gouttes)	4 à 8 pressions (= 20 à 40 gouttes)
Solution injectable ou pour perfusion	100 mg/2 ml	1 à 2 ml i.v., i.m, s.c.
DOSE JOURNALIERE MOYENNE		3 à 4 prises par jour

Enfants âgés de plus d'un an :

3 à 4 prises par jour :

Dose unique : 1-2 mg/kg de poids corporel.

La dose quotidienne totale ne peut pas dépasser les 8 mg de chlorhydrate de tramadol par kg de poids corporel et ne peut en outre pas être supérieure à la dose maximale de 400 mg de chlorhydrate de tramadol (voir rubrique 5.1).

Contramal, gélules:

Compte tenu de leurs dosages élevés, les gélules ne sont pas adaptés pour les enfants de moins de 12 ans.

Contramal, solution buvable en gouttes :

Conseils pour le dosage correspondant au poids corporel pour des enfants âgés de plus d'un an :

<u>Âge approximatif</u>	<u>Poids corporel</u>	<u>Nombre de gouttes pour une dose unique (1-2 mg/kg)</u>
1 year	10 kg	4 - 8
3 years	15 kg	6 - 12
6 years	20 kg	8 - 16
9 years	30 kg	12 - 24
11 years	45 kg	18 - 36

Contenu en chlorhydrate de tramadol en fonction du nombre de gouttes :

<u>Nombre de gouttes</u>	<u>chlorhydrate de tramadol</u>
1 goutte	2.5 mg
5 gouttes	12.5 mg
10 gouttes	25 mg
15 gouttes	37.5 mg
20 gouttes	50 mg
25 gouttes	62.5 mg
30 gouttes	75 mg
35 gouttes	87.5 mg
40 gouttes	100 mg

Contramal, solution buvable est disponible en flacon avec pompe doseuse. Un autre conditionnement est également disponible sur le marché, en flacons compte-gouttes, il s'agit de Contramal solution buvable en gouttes. Veuillez noter qu'une pression de la pompe doseuse ne correspond pas à 1 goutte du flacon compte-gouttes. Voir la table ci-dessous pour plus de détails :

<u>Pressions complètes de la pompe</u>	<u>Chlorhydrate de tramadol</u>	<u>Nombre équivalent de gouttes</u>
1 pression	12.5 mg	5 gouttes
2 pressions	25 mg	10 gouttes
3 pressions	37.5 mg	15 gouttes
4 pressions	50 mg	20 gouttes
5 pressions	62.5 mg	25 gouttes
6 pressions	75 mg	30 gouttes
7 pressions	87.5 mg	35 gouttes
8 pressions	100 mg	40 gouttes

Pour l'usage chez l'enfant, il est préférable d'utiliser Contramal, solution buvable en gouttes en flacon compte-gouttes plutôt que Contramal, solution buvable en flacon avec pompe doseuse, afin de permettre un dosage exacte adapté au poids corporel.

Patients âgés

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

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique

Chez les patients avec insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est ralentie. Chez ces patients, il convient d'envisager un allongement de l'intervalle posologique selon les besoins du patient.

Méthode d'administration:

- Gélules : Les gélules sont conditionnées dans une plaquette à l'épreuve des enfants. Veuillez perforer le film en aluminium avec votre ongle avant d'extraire la capsule.
Voie orale. Doivent être prises avec suffisamment d'eau, en entier, pas en morceaux et ne peuvent être mâchées. Prise avec ou sans nourriture.
- Solution injectable ou pour perfusion : Voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée (injection) ou par perfusion intraveineuse. Doit être injectée de manière lente ou diluée dans la solution injectable et ensuite administrée en perfusion. Pour les instructions concernant la dilution du produit, voir rubrique 6.6.
- Gouttes et solution buvable : Voie orale. Avec un peu de liquide ou sur un morceau de sucre. Prise avec ou sans nourriture.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Contramal, 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).

Durée du traitement :

Contramal ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement des douleurs par Contramal au long cours est indispensable compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si et dans quelle mesure la poursuite du traitement est nécessaire.

4.3. Contre-indications

Contramal 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

Contramal devra être utilisé uniquement avec une prudence particulière chez les patients dépendant des opioïdes et chez les patients présentant un traumatisme crânien, un choc, une diminution de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire ou une élévation de la pression intracrânienne.

Le produit devra être utilisé uniquement avec prudence chez les patients sensibles aux opioïdes.

L'utilisation concomitante de Contramal 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 Contramal 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).

La prudence est de mise chez les patients traités pour dépression respiratoire, ou si des médicaments déprimant le SNC sont administrés de manière concomitante (voir rubrique 4.5), ou si la dose recommandée a été significativement dépassée (voir rubrique 4.9) étant donné que l'on ne peut exclure le risque d'une dépression respiratoire dans de telles 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.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients, recevant le tramadol aux doses recommandées. Le

risque de convulsions peut augmenter si les doses d'hydrochloride de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsivant (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions devront être traités par tramadol uniquement dans des circonstances impérieuses.

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.

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

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

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

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

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>.

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.

Contramal, solution buvable en gouttes et Contramal, solution buvable

Contramal contient de la 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.

Contramal, contient du macrogol glycérol hydroxystéarate, qui peut causer des maux d'estomac et de la diarrhée.

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

Contramal solution injectable

Contramal solution injectable ou pour perfusion contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

Contramal gélules

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

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

Contramal ne peut pas être associé aux inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3).

Chez les patients traités par des inhibiteurs MAO endéans les 14 derniers jours avant l'usage de l'opioïde péthidine, des interactions mortelles sur le système nerveux central, la fonction respiratoire et cardiovasculaire ont été constatées. Les mêmes interactions avec des inhibiteurs MAO lors du traitement par Contramal ne peuvent pas être exclues.

Médicaments à action centrale/dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool et les stupéfiants déprimeurs du SNC.

L'utilisation concomitante de Contramal avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou

d'autres dépresseurs respiratoires ou du SNC (par exemple, autres opioïdes, antitussifs ou traitements de substitution, barbituriques, antipsychotiques, antihistaminiques H1, alcool) augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, si la décision est prise de prescrire Contramal en association avec des dépresseurs respiratoires ou du SNC, la dose efficace la plus faible possible de Contramal doit être utilisée et la durée du traitement concomitant doit être aussi courte que possible.

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

Anticholinergiques

L'administration concomitante de Contramal avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, myorelaxants, médicaments antiparkinsoniens) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

Les résultats des études pharmacocinétiques ont montré jusqu'à présent que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement importantes. L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel de déclenchement de convulsions des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil convulsivant (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

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

Suite à des cas rapportés avec une augmentation de l'INR accompagnée d'hémorragies intenses et de l'apparition d'ecchymoses chez certains patients, la prudence est recommandée pendant un traitement concomitant de tramadol avec les dérivés de la coumarine (p.ex. warfarine).

D'autres principes actifs, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient 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 (voir rubrique 4.8).

Dans un certain nombre, d'études l'usage pré- ou post-opératif de l'antagoniste antiémétique 5-HT3 ondansétron, a augmenté le besoin de tramadol chez les patients souffrant de douleurs post-opératives.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur animaux ont démontré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3) en ce qui concerne le développement fœtal retardée et la toxicité fœtale. Des effets tératogènes n'ont pas été observés. Le tramadol traverse la barrière placentaire. Chez l'humain, on ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité du tramadol lors de la grossesse. C'est pourquoi Contramal ne devra pas être utilisé par les femmes enceintes.

Si le tramadol est administré avant ou pendant l'accouchement, il n'a pas d'influence sur la contractilité utérine. L'administration de tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, généralement sans importance clinique. L'usage chronique lors de la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrages chez le nouveau-né.

Allaitement

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrétée dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3% de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation,

soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

Les données de surveillance post-commercialisation ne suggèrent aucun effet du 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 pris en conformité avec les instructions, Contramal peut causer des effets indésirables tels que la somnolence et des vertiges et par conséquent il peut perturber les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier lors de l'association avec l'alcool et d'autres produits psychotropes.

Contramal 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 des nausées et des vertiges qui surviennent chez plus de 10 % des patients.

La fréquence des effets indésirables est habituellement classée 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.

Affections cardiaques

- peu fréquent: la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.
- rare: bradycardie

Investigations

- rare : augmentation de la pression artérielle.

Affections vasculaires

- peu fréquent : la régulation cardiovasculaire (hypotension posturale ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Rare : Changement d'appétit.
- Fréquence indéterminée : hypoglycémie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- rare: dépression respiratoire, dyspnée
- 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). Une aggravation de l'asthme a été rapportée.
- fréquence indéterminée : hoquet

Affections du système nerveux

- très fréquent: vertiges.
- fréquent: céphalées, somnolence.

- rare: troubles du langage*, paresthésies, tremblements, dépression respiratoire, convulsions épileptiformes, contractions musculaires involontaires, une coordination anormale, syncope.
- fréquence indéterminée: Syndrome sérotoninergique

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

Affections psychiatriques

- rare: hallucinations, confusion, troubles du sommeil, delirium*, anxiété et cauchemars.

On peut également observer après l'administration de Contramal des effets secondaires psychiatriques dont l'intensité et la nature varient (en fonction de la personnalité et de la durée du traitement). Ces effets indésirables incluent des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple, par rapport à la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance peut apparaître.

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).

Affections oculaires

- rare: myosis*, flou visuel, mydriase*.

Affections gastro-intestinales

- très fréquent: nausées.
- fréquent: constipation, sécheresse buccale, vomissements.
- peu fréquent: hauts le cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, sensation de gonflement), diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- fréquent: hyperhidrose
- peu fréquent: réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption, urticaire).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- rare: faiblesse motrice.

Affections hépatobiliaires

Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections du rein et des voies urinaires

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

Affections du système immunitaire

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- fréquent: fatigue

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Contramal 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).

* Ces effets indésirables ont été rapportés spontanément au cours de la surveillance post-commercialisation et n'ont pas été observés pendant les études cliniques. La fréquence a été calculée en

suivant la règle suivante : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la fréquence est inférieure ou égale à $3/X$, X étant égale à 19395, le nombre de patients exposés pendant les études cliniques et épidémiologiques.

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

Pour la Belgique :

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.

Pour le 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

Lors d'une intoxication par le tramadol, il convient en principe de s'attendre à observer des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes). Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions, d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire et au décès.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Les mesures générales d'urgence sont d'application. Maintenir les voies respiratoires ouvertes (inhalation !), maintenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote contre la dépression respiratoire due au tramadol est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication avec des formulations orales, une décontamination gastro-intestinale au charbon de bois actif ou un lavage d'estomac est uniquement recommandé dans les 2 heures après la prise de tramadol. La décontamination gastro-intestinale à un moment ultérieur peut être utile en cas d'intoxication avec des quantités exceptionnellement importantes ou des formulations à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi un traitement des intoxications aiguës par Contramal à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié en vue d'une détoxification.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres opioïdes; Code ATC: N02 AX02

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. C'est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs d'opioïdes μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'accroissement de la libération de sérotonine.

Le tramadol exerce 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. La motilité gastro-intestinale est également moins influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) de 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-chirurgicales (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 2mg/kg en dose unique ou 8mg/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 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

Après une administration intramusculaire chez l'humain, le tramadol est absorbé rapidement et complètement: la concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte après 45 minutes et la biodisponibilité atteint presque 100%. Après une administration orale chez l'humain (Contramal gélules), tramadol est absorbé à environ 90%. La demi-vie d'absorption est de 0,38±0,18 h.

Une comparaison de l'AUC après administration orale et i.v. montre une biodisponibilité de 68±13% pour Contramal gélules. En comparaison à d'autres antalgiques opioïdes, la biodisponibilité absolue de Contramal gélules est extrêmement élevée.

Les concentrations sériques maximales sont atteintes environ 2h après l'administration de Contramal gélules.

La pharmacocinétique de Contramal solution buvable en gouttes, et solution buvable n'est pas significativement différente de celle de Contramal gélules en ce qui concerne le degré de biodisponibilité comme mesurée par l'AUC. Le temps pour atteindre le C_{max} était de 1 heure pour Contramal solution buvable en gouttes, et solution buvable et de 2,2h pour Contramal gélules, ce qui traduit la rapidité d'absorption des formes orales liquides.

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

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

La demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment des modalités d'administration. Elle peut être prolongée d'un facteur approximatif de 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Chez l'homme, le tramadol est métabolisé principalement par une N- et une O-déméthylation et une conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-déméthyltramadol est pharmacologiquement actif. 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 $t_{1/2\beta}$ (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (extrêmes de 5,4 à 9,6 heures) et est approximativement identique à celle du tramadol.

L'inhibition de l'un ou des deux isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut avoir un effet sur la concentration plasmatique du tramadol ou de l'un de ses métabolites actifs.

Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement entièrement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Une demi-vie d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ heures

(tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (O-déméthyltramadol), avec une demi-vie d'élimination respective de 22,3 heures et de 36 heures dans un cas extrême, a été observée chez des patients présentant un cirrhose du foie. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), la demi-vie d'élimination était de $11 \pm 3,2$ heures et de $16,9 \pm 3$ heures, respectivement 19,5 heures et 43,2 heures dans un cas extrême.

Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire dans la gamme posologique thérapeutique.

La relation entre les concentrations sériques et les effets analgésiques est dose-dépendante, mais varie considérablement dans des cas isolés. Une concentration sérique de 100 ng - 300 ng/ml est habituellement efficace.

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-déméthyltramadol 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-déméthyltramadol 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-déméthyltramadol 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-déméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

5.3. Données de sécurité préclinique

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, les études hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucune preuve en faveur de modifications liées au principe actif. Des manifestations nerveuses centrales sont survenues uniquement à doses élevées, considérablement supérieures à la gamme thérapeutique: agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont toléré des doses orales respectives de 20 mg/kg et de 10 mg/kg de poids corporel et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg de poids corporel sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des posologies de tramadol à partir de 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les femelles reproductrices et un accroissement de la mortalité des nouveau-nés. On a observé dans la descendance des retards de croissance sous forme d'anomalies de l'ossification et des retards à l'ouverture vaginale et oculaire. La fertilité des animaux mâles n'a pas été altérée. A doses plus élevées (à partir de 50 mg/kg/jour), les femelles ont présenté une réduction du taux de gestation. Chez le lapin, on a mis en évidence des effets toxiques chez les mères à partir de doses de 125 mg/kg et des anomalies squelettiques dans la descendance.

On a retrouvé dans certains tests in vitro des preuves en faveur d'un effet mutagène. Les études in vivo n'ont pas montré de tels effets. Selon l'expérience acquise à ce jour, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études ont été effectuées chez le rat et la souris sur le potentiel carcinogène du chlorhydrate de tramadol. L'étude chez le rat n'a montré aucun signe en faveur d'un accroissement de la fréquence des tumeurs, lié au principe actif. Dans l'étude chez la souris, on a noté un accroissement de la fréquence des adénomes hépatocellulaires chez les animaux mâles (accroissement dose-dépendant non significatif à partir de 15 mg/kg) et un accroissement des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes posologiques (accroissement significatif, mais non dose-dépendant).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

CONTRAMAL 100 mg/2 ml solution injectable ou pour perfusion

Acétate de sodium /Eau pour injection.

CONTRAMAL 50 mg gélules

Contenu de la gélule:

- Cellulose microcristalline
- Amyloglycolate de sodium
- Silicium dioxyde colloïdal anhydre
- Stéarate de magnésium

Gélule:

- Oxyde de fer jaune (E 172)
- Dioxyde de titanium (E 171)
- Gélatine (contient 14,5% d'eau)
- Sodium de sulfate de lauryl

CONTRAMAL 100mg/ml solution buvable en gouttes et CONTRAMAL 100mg/ml solution buvable

- Sorbate de potassium
- Glycérol 85%
- Propylène glycol
- Saccharine
- Cyclamate de sodium
- Saccharine sodique
- Macrogol glycéryl hydroxystéarate
- Menthe sauvage essence
- Arôme synthétique d'huile d'anis
- Eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Contramal 100 mg/2 ml solution injectable semble incompatible (inmélangeable) avec les solutions pour injection de diclofenac, indométacine, fentanylbutazone, diazépam, flunitrazepam, midazolam, glyceryl-trinitrate.

Contramal 50 mg gélules

Contramal 100mg/ml solution buvable en gouttes

Contramal 100 mg/ml solution buvable

Ne pas applicable

6.3. Durée de conservation

Contramal 100 mg/2 ml solution injectable ou pour perfusion: 5 ans.

Contramal 50 mg gélules: 5 ans.

Contramal 100 mg/ml solution buvable en gouttes: 4 ans

Contramal 100 mg/ml solution buvable: 4 ans

Après la première ouverture : 12 mois. Conserver le flacon compte-gouttes bien fermé.

6.4. Précautions particulières de conservation

CONTRAMAL 100 mg/ml solution buvable en gouttes et CONTRAMAL 100 mg/ml solution buvable:

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3. Le flacon non ouvert ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Gélules: Boîtes de 20, 30, 60 et 60x1 gélules
Gélules emballées dans une plaquette .
- Solution buvable en gouttes : Boîtes de 1 et 3 flacons de 10 ml avec capuchon à vis et compte-gouttes
- Solution buvable : Boîte avec 1 flacon en verre de 50 ml avec pompe doseuse
- Solution injectable ou pour perfusion: Boîtes de 5 et 10 ampoules en verre d'une solution de 2 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Précautions particulières d'élimination

Pas de précautions particulières d'élimination. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'usage :

Contramal 100 mg/ 2 ml solution injectable ou pour perfusion :

Calcul du volume d'injection :

- 1) Calculez la dose totale requise de chlorhydrate de tramadol (mg) : poids corporel (kg) x dosage (mg/kg)
- 2) Calculez le volume (ml) de solution diluée à injecter : divisez la dose totale (mg) par une concentration appropriée de solution diluée (mg/ml ; voir tableau ci-dessous).

Tableau : Dilution de Contramal solution injectable ou pour perfusion

Contramal 100 mg Solution pour injection + diluant ajouté	Concentration de solution pour injection diluée (mg chlorhydrate de tramadol/ml)
2 ml + 2 ml	25.0 mg/ml
2 ml + 4 ml	16.7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12.5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10.0 mg/ml
2 ml + 10 ml	8.3 mg/ml
2 ml + 12 ml	7.1 mg/ml
2 ml + 14 ml	6.3 mg/ml
2 ml + 16 ml	5.6 mg/ml
2 ml + 18 ml	5.0 mg/ml

Selon votre calcul, diluez le contenu de l'ampoule de Contramal en ajoutant un diluant approprié, mélangez et administrez le volume calculé de la solution diluée. Jetez l'excès de la solution pour injection.

Contramal 100 mg/ ml solution buvable, en gouttes (10ml)

Le flacon de Contramal solution buvable en gouttes est équipé d'un bouchon à vis avec sécurité enfants. Pour ouvrir le flacon, il faut dévisser le bouchon en l'enfonçant fermement. Après utilisation, revisser fermement le bouchon. Pour obtenir les gouttes orales, mettez la bouteille à l'envers et tapotez légèrement sur le bas du flacon jusqu'à ce que les premières gouttes apparaissent.

Contramal 100 mg/ ml solution buvable (50ml avec pompe doseuse)

Avant d'utiliser Contramal solution buvable pour la première fois, appuyez sur la pompe plusieurs fois jusqu'à ce que la solution apparaisse. Tenez un récipient (cuillère, gobelet, etc.) sous l'ouverture de la pompe et appuyez la pompe selon les instructions de dosage. (1 pression de la pompe = 0,125 ml = 12,5 mg chlorhydrate de tramadol).

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

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
B-1932 SINT-STEVEN'S-WOLUWE

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE163046 Contramal 100 mg/ml solution buvable (50 ml, avec pompe doseuse)
BE190836 Contramal 100 mg/ml solution buvable en gouttes (10 ml)

Contramal
BE fr SmPC

BE163055 Contramal 50 mg gélules
BE163037 Contramal 100 mg/2ml solution injectable ou pour perfusion

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION

Date de première autorisation :

BE163046: 28/07/1993

BE190836: 02/03/1998

BE163055: 28/07/1993

BE163037: 28/07/1993

Date de renouvellement de l'autorisation : 16/09/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2025