

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol Sandoz 100 mg comprimés à libération prolongée  
Tramadol Sandoz 150 mg comprimés à libération prolongée  
Tramadol Sandoz 200 mg comprimés à libération prolongée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 56,05 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé à libération prolongée contient 150 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 84,07 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé à libération prolongée contient 200 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 112,1 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

*comprimés à libération prolongée 100 mg*

Plat, rond, à bords biseautés et bicouche, avec une première couche blanche et une couche verte à libération  
 $\frac{TR}{100R}$   
lente, portant la marque d'identification «  $\frac{TR}{100R}$  » sur une face.

*comprimés à libération prolongée 150 mg*

Plat, rond, à bords biseautés et bicouche, avec une première couche blanche et une couche verte à libération  
 $\frac{TR}{150R}$   
lente, portant la marque d'identification «  $\frac{TR}{150R}$  » sur une face.

*comprimés à libération prolongée 200 mg*

Plat, rond, à bords biseautés et bicouche, avec une première couche blanche et une couche verte à libération  
 $\frac{TR}{200R}$   
lente, portant la marque d'identification «  $\frac{TR}{200R}$  » sur une face.

La barre de fraction (de la marque d'identification) n'est pas destinée à casser le comprimé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la douleur modérée à sévère.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose doit être ajustée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité de chaque patient. La plus faible dose analgésique efficace doit généralement être sélectionnée. Il ne faudra pas dépasser des doses quotidiennes de 400 mg de chlorhydrate de tramadol, sauf circonstances cliniques particulières.

Le chlorhydrate de tramadol ne doit en aucun cas être administré plus longtemps que cela n'est absolument nécessaire. Si un traitement de la douleur par Tramadol Sandoz est nécessaire à long terme compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, alors un suivi étroit et régulier devra être entrepris (si nécessaire, avec des pauses dans le traitement), afin de déterminer si la poursuite du traitement est nécessaire et dans quelle mesure.

#### *Adultes et adolescents de plus de 12 ans*

La posologie d'attaque habituelle est de 100 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour, matin et soir. Si cela ne suffit pas à soulager la douleur, la posologie pourra être augmentée à 150 mg ou 200 mg de chlorhydrate de tramadol, deux fois par jour.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est habituellement nécessaire chez les patients âgés de 75 ans maximum qui ne présentent pas d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination est parfois plus lente. Dès lors, l'intervalle entre les doses sera prolongé si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

#### *Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique*

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est plus lente. Chez ces patients, il faut envisager sérieusement de prolonger les intervalles entre les doses, en fonction des besoins du patient. En cas d'insuffisance rénale sévère et/ou d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de Tramadol Sandoz est déconseillée.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de Tramadol Sandoz n'est pas adaptée pour les enfants âgés de moins de 12 ans.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés à libération prolongée doivent être avalés en entier, avec suffisamment de quoi boire, au cours ou en dehors des repas, et ne doivent pas être divisés ou mâchés.

#### Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Tramadol Sandoz, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doit être convenue avec le patient, conformément aux recommandations relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt ou d'ajuster la posologie du traitement si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin du traitement par tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une

hyperalgie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques d'action centrale, les opiacés ou d'autres médicaments psychotropes ;
- Les patients en cours de traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours (voir rubrique 4.5) ;
- Epilepsie mal contrôlée par un traitement ;
- Utilisation dans le traitement de sevrage des narcotiques.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le chlorhydrate de tramadol peut uniquement être utilisé en faisant preuve d'une prudence particulière chez des patients présentant une dépendance aux opioïdes, chez les patients ayant subi un traumatisme crânien, un choc, une diminution du niveau de conscience d'origine incertaine, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire, une augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les patients sensibles aux opiacés, le chlorhydrate de tramadol doit être utilisé avec prudence uniquement.

#### 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.

Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement des patients présentant une dépression respiratoire, si des médicaments dépresseurs du SNC sont administrés en concomitance (voir rubrique 4.5), ou si la dose recommandée est dépassée de manière considérable (voir rubrique 4.9), étant donné que la survenue éventuelle d'une dépression respiratoire ne peut pas être exclue dans ces situations.

#### Risque de l'utilisation concomitante de sédatifs, comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille

L'utilisation concomitante de tramadol et de sédatifs, comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès du patient. En raison de ces risques, la prescription de tels médicaments en concomitance devra être réservée aux patients pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est possible. Si un médecin décide de prescrire le tramadol en concomitance avec des sédatifs, la dose efficace la plus faible devra être utilisée et la durée du traitement devra être la plus courte possible.

Les patients devront être étroitement surveillés pour des signes et des symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Par conséquent, il sera fortement recommandé d'informer les patients et leurs aidants de ces symptômes pour qu'ils en aient conscience (voir rubrique 4.5).

### 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.

### 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:

<b>Population</b>	<b>% de prévalence</b>
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 %

### 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.

### Utilisation postopératoire chez les enfants

La littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdaléctomie 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.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez les patients ayant reçu du tramadol aux posologies recommandées. Le risque peut augmenter lorsque des doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la dose quotidienne maximale recommandée (400 mg). De plus, le tramadol peut augmenter le risque de convulsions chez les patients prenant en concomitance d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients sujets aux crises d'épilepsie ne doivent être traités par le chlorhydrate de tramadol que si les circonstances l'exigent.

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

L'administration répétée d'opioïdes tels que Tramadol Sandoz peut entraîner une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). L'utilisation répétée de Tramadol Sandoz peut induire un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). Plus la dose est élevée et plus la durée du traitement par opioïdes est prolongée, plus le risque de développer un TUO sera accru. L'abus ou le mésusage intentionnel de Tramadol Sandoz peuvent entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de problèmes de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par Tramadol Sandoz et pendant toute la durée du traitement, les objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes du TUO. Si ces signes apparaissent, il est conseillé aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter les signes de consommation excessive de médicament (par ex. des demandes de renouvellement trop précoces). Cela inclut l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste en toxicomanie.

Chez les patients sujets à l'abus de médicaments ou à la dépendance médicamenteuse, le traitement par le chlorhydrate de tramadol ne doit être entrepris que sur de courtes périodes et sous la plus stricte surveillance médicale.

Le chlorhydrate de tramadol n'est pas un substitut approprié pour les patients dépendants des opiacés. Bien qu'il soit un agoniste des opiacés, le tramadol ne peut supprimer les symptômes de sevrage morphinique.

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

Ce médicament contient du lactose ; il est contre-indiqué chez les patients qui présentent une intolérance au galactose, un déficit en lactase totale ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

Le chlorhydrate de tramadol ne doit pas être associé aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.3).

Chez les patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase dans les 14 jours précédant l'utilisation de péthidine (un opioïde), des interactions sur le système nerveux central, sur la fonction respiratoire et sur la fonction cardiovasculaire, susceptibles de menacer le pronostic vital, ont été observées. Les mêmes interactions avec les inhibiteurs de la MAO ne peuvent être exclues pendant le traitement avec le chlorhydrate de tramadol.

L'administration de chlorhydrate de tramadol en concomitance avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, y compris l'alcool, peut potentialiser les effets sur le SNC (voir rubrique 4.8).

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

Sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille :

L'utilisation d'opioïdes en concomitance avec des sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments de la même famille augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur supplémentaire sur le SNC. La dose et la durée d'utilisation du médicament concomitant devront être limitées (voir rubrique 4.4).

Les résultats des études pharmacocinétiques ont jusqu'à maintenant montré qu'en cas d'administration simultanée ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique), il est improbable que des interactions cliniquement pertinentes ne surviennent.

Lorsqu'elle est administrée simultanément ou antérieurement, la carbamazépine (inducteur enzymatique) peut diminuer l'effet analgésique et raccourcir le temps d'action du chlorhydrate de tramadol.

Le tramadol peut induire des convulsions et augmenter le potentiel convulsivant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres substances connues pour abaisser le seuil convulsif (telles que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

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

Il convient de faire preuve de prudence dans le cadre d'un traitement par le chlorhydrate de tramadol en concomitance avec des dérivés de la coumarine (p. ex. la warfarine) en raison de rapports d'augmentation de l'INR, accompagnée de saignements importants et d'ecchymoses, chez certains patients.

D'autres substances actives inhibitrices de l'enzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole et l'érythromycine) peuvent inhiber le métabolisme du tramadol (la N-desméthylation) et éventuellement le métabolisme du métabolite actif O-desméthylé. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée.

Dans le cadre d'un nombre limité d'études, l'application pré- ou post-opératoire de l'antagoniste antiémétique 5-HT<sub>3</sub>, l'ondansétron, a augmenté le besoin en tramadol chez les patients souffrant de douleurs post-opératoires.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Le tramadol traverse la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal avec le tramadol ont mis en évidence des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale, à des doses très élevées. Aucun effet tératogène n'a pu être observé. Les données disponibles sur l'innocuité du chlorhydrate de tramadol pendant la grossesse chez les humains sont insuffisantes. Par conséquent, Tramadol Sandoz ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes.

L'administration de chlorhydrate de tramadol avant ou pendant l'accouchement n'influence pas la contractilité de l'utérus. Chez le nouveau-né, elle peut entraîner des modifications de la fréquence respiratoire, généralement non significatives sur le plan clinique. Une utilisation chronique pendant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez les nouveau-nés.

### 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 études réalisées suite à la commercialisation du produit n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du 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 fournies, le chlorhydrate de tramadol peut entraîner des effets indésirables comme de la somnolence, des sensations vertigineuses et une vision trouble, et peut, par conséquent, avoir un impact sur les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cela est particulièrement valable en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

## **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment comprennent des nausées et des sensations vertigineuses, survenant chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### Affections du système immunitaire

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

### Troubles du métabolisme et de la nutrition

*Rare* : modifications de l'appétit

*Fréquence indéterminée* : hypoglycémie

### Affections psychiatriques

*Rare* : hallucinations, état confusionnel, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars

Des effets indésirables psychiques peuvent survenir suite à l'administration de chlorhydrate de tramadol et varient en intensité et en nature chez chaque individu (en fonction de la personnalité et de la durée du traitement). Ceux-ci comprennent les suivants : modifications de l'humeur (habituellement euphorie, occasionnellement dysphorie), modifications de l'activité (habituellement diminution, occasionnellement augmentation) et modifications de la capacité cognitive et sensorielle (p.ex. comportement décisionnel, troubles de la perception).

Une dépendance médicamenteuse peut survenir.

Les symptômes de sevrage médicamenteux suivants, similaires à ceux survenant en cas de sevrage d'opiacés, peuvent survenir : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement observés en cas d'arrêt du tramadol incluent : attaques de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et symptômes

inhabituels touchant le SNC (c.-à-d. état confusionnel, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

#### Affections du système nerveux

*Très fréquent* : étourdissements

*Fréquent* : céphalée, somnolence

*Rare* : paresthésies, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalies de la coordination, syncope, troubles de l'élocution

Des convulsions sont survenues principalement après l'administration de doses élevées de chlorhydrate de tramadol ou après un traitement en concomitance avec des médicaments pouvant abaisser le seuil convulsif (voir rubriques 4.4 et 4.5).

*Fréquence indéterminée* : syndrome sérotoninergique, le syndrome de l'apnée du sommeil (voir rubrique 4.4)

#### Affections oculaires

*Rare* : vision trouble, mydriase, myosis

#### Affections cardiaques

*Peu fréquent* : régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie)

Ces effets indésirables peuvent survenir surtout suite à une administration intraveineuse de chlorhydrate de tramadol et chez les patients subissant un stress physique).

*Rare* : bradycardie

#### Affections vasculaires

*Peu fréquent* : régulation cardiovasculaire (hypotension posturale ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir surtout suite à une administration intraveineuse de chlorhydrate de tramadol et chez les patients subissant un stress physique).

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

*Rare* : dépression respiratoire, dyspnée

Une dépression respiratoire peut survenir en cas de dépassement important des doses recommandées et d'administration concomitante d'autres substances ayant un effet déprimeur central (voir rubrique 4.5).

*Fréquence indéterminée* : hoquet

Des cas d'aggravation d'un asthme ont également été rapportés, bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait pu être établie.

#### Affections gastro-intestinales

*Très fréquent* : nausée

*Fréquent* : constipation, bouche sèche, vomissement

*Peu fréquent* : soulèvements de l'estomac, gêne gastro-intestinale (sensation de pression sur l'estomac, météorisme), diarrhée

#### Affections hépatobiliaires

Quelques cas isolés d'élévation des taux d'enzymes hépatiques ont été rapportés sur la base d'un lien temporel entre l'utilisation thérapeutique de chlorhydrate de tramadol et cet effet.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

*Fréquent* : hyperhidrose

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

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

*Rare* : faiblesse motrice

#### Affections du rein et des voies urinaires

*Rare* : troubles de la miction (dysurie et rétention urinaire)

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

*Fréquent* : fatigue

#### Investigations

*Rare* : pression artérielle augmentée

#### Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Tramadol Sandoz peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet: [www.notifieruneffetindésirable.be](http://www.notifieruneffetindésirable.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

### **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

En principe, en cas d'intoxication par le chlorhydrate de tramadol, la survenue de symptômes similaires à ceux d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) est attendue. Ceux-ci comprennent en particulier les suivants : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions et dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à un arrêt respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

#### Traitement

Les mesures d'urgence habituelles doivent être prises. Il convient de maintenir les voies respiratoires ouvertes (aspiration) et maintenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes.

L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. Dans le cadre des expériences animales, la naloxone n'a eu aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, le diazépam doit être administré par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication lors de l'utilisation de formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de chlorhydrate de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.

L'hémodialyse ou l'hémofiltration ne permettent d'éliminer le tramadol du sérum que de façon très limitée. Par conséquent, le traitement d'une intoxication aiguë au chlorhydrate de tramadol uniquement par hémodialyse ou hémofiltration ne suffit pas à la désintoxication.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques, autres opiacés  
Code ATC : N02AX02

### Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de tramadol est un analgésique opiacé d'action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur non sélectif des récepteurs opiacés  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ , présentant une plus grande affinité pour les récepteurs  $\mu$ . D'autres mécanismes concourant à son effet analgésique comprennent notamment l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

### Efficacité et sécurité clinique

Le tramadol a un effet antitussif. Contrairement à la morphine, le chlorhydrate de tramadol n'a pas d'effet dépresseur sur les centres respiratoires dans un large éventail de doses analgésiques. Il a aussi un moindre impact sur la motilité gastro-intestinale. Ses effets sur le système cardiovasculaire sont tendance à être limités. Il a été rapporté que la puissance du tramadol se situe entre  $1/10^e$  (un dixième) et  $1/6^e$  (un sixième) de celle de la morphine.

### Population pédiatrique

Les effets de l'administration du tramadol par voie entérale et par voie parentérale ont été étudiés dans le cadre d'essais cliniques réalisés auprès de plus de 2 000 patients pédiatriques, âgés entre 0 (nouveau-né) et 17 ans. Les indications pour le traitement des douleurs étudiées au cours de ces essais comprenaient les douleurs post-opératoires (principalement au niveau de l'abdomen), les douleurs suite à une extraction de dent, en raison de fractures, de brûlures ou de traumatismes, ainsi que toute autre affection douloureuse susceptible de nécessiter un traitement analgésique pendant au moins 7 jours.

Pour des doses uniques allant jusqu'à 2 mg/kg ou pour des doses multiples allant jusqu'à 8 mg/kg par jour (jusqu'à un maximum de 400 mg par jour), l'efficacité du chlorhydrate de tramadol s'est avérée supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Les essais menés ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil d'innocuité du tramadol était similaire chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de plus d'un an (voir rubrique 4.2).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Plus de 90 % du chlorhydrate de tramadol est absorbé après une administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 70 %, que des aliments soient consommés en concomitance ou non. La différence entre le tramadol absorbé et non métabolisé disponible est probablement due à un effet de premier passage faible. L'effet de premier passage suite à une administration orale est au maximum de 30 %.

Le tramadol possède une forte affinité tissulaire (volume de distribution =  $203 \pm 40$  l). Il se lie aux protéines à environ 20 %.

Suite à l'administration de comprimés à libération prolongée de 100 mg de chlorhydrate de tramadol, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) de  $141 \pm 40$  ng/ml est atteinte après 4,9 heures. Suite à l'administration de comprimés à libération prolongée de 200 mg de chlorhydrate de tramadol, la  $C_{max}$  de  $260 \pm 62$  ng/ml est atteinte après 4,8 heures.

### Distribution

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

### Biotransformation

Chez les humains, le tramadol est métabolisé principalement par une N- et une O-desméthylation, ainsi que par une conjugaison des produits de l'O-desméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-desméthyl-tramadol 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 expériences réalisées sur les animaux ont montré que l'O-desméthyl-tramadol 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 (intervalle : 5,4 à 9,6 heures) et est pratiquement 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 son métabolite actif.

#### Élimination

La demi-vie d'élimination  $t_{1/2\beta}$  est d'environ 6 heures, indépendamment du mode d'administration. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, elle peut être allongée en étant multipliée par environ 1,4.

Le tramadol et ses métabolites sont presque entièrement excrétés par les reins. L'excrétion urinaire cumulée représente 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement allongée. Chez les patients présentant une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de  $13,3 \pm 4,9$  heures (tramadol) et de  $18,5 \pm 9,4$  heures (O-desméthyl-tramadol) ont été observées ; un cas extrême ayant présenté des demi-vies d'élimination de 22,3 heures et 36 heures, respectivement. Chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 5$  ml/min), les valeurs étaient de  $11 \pm 3,2$  heures et de  $16,9 \pm 3$  heures ; un cas extrême ayant présenté des demi-vies d'élimination de 19,5 heures et 43,2 heures, respectivement.

#### Linéarité

Le tramadol possède 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 à 300 ng/ml est habituellement efficace.

#### Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyl-tramadol après l'administration orale d'une dose unique et de doses multiples chez des sujets âgés de 1 à 16 ans ont été généralement similaires à celles observées chez les adultes lorsque la dose était ajustée au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée entre les sujets âgés de 8 ans et moins.

Chez les enfants de moins de 1 an, la pharmacocinétique du tramadol et de l'O-desméthyl-tramadol a été étudiée, mais n'a pas été entièrement caractérisée. Les informations issues des études, menées entre autres auprès de ce groupe d'âge, indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyl-tramadol par le CYP2D6 augmente de manière continue chez les nouveau-nés, et les niveaux matures d'activité du CYP2D6 seraient atteints à environ 1 an. De plus, les systèmes immatures de glucuroconjugaison et la fonction rénale immature peuvent entraîner une élimination lente et une accumulation de l'O-desméthyl-tramadol chez les enfants de moins d'un an.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Suite à l'administration répétée de tramadol par voies orale et parentérale, pendant 6 à 26 semaines chez les rats et les chiens, et suite à l'administration de tramadol par voie orale pendant 12 mois chez les chiens, les études hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont mis en évidence aucune modification liée à la substance active. Des manifestations au niveau du système nerveux central sont uniquement survenues après l'administration de doses élevées, considérablement supérieures à la marge thérapeutique (agitation, salivation, convulsions et diminution 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 ont toléré des doses rectales de 20 mg/kg de poids corporel sans présenter de réactions.

Chez les rats, des doses de tramadol à partir de 50 mg/kg/jour ont entraîné des effets toxiques chez les mères et une augmentation de la mortalité chez les nouveau-nés. Dans la descendance, des retards de croissance ont été observés et ont pris la forme de troubles de l'ossification et d'un retard de l'ouverture vaginale et de l'ouverture des yeux. La fertilité n'a pas été affectée chez les mâles ni chez les femelles.

Chez les lapins, des effets toxiques ont été observés chez les mères avec des doses à partir de 125 mg/kg, et des anomalies squelettiques au sein de la descendance ont été rapportées.

Dans certains tests *in vitro*, des effets mutagènes ont été mis en évidence. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Selon l'expérience acquise jusqu'à aujourd'hui, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études ont été menées chez les rats et les souris pour observer le potentiel carcinogène du chlorhydrate de tramadol. L'étude chez les rats n'a montré aucun signe favorisant l'accroissement de l'incidence des tumeurs, lié au principe actif. Au cours de l'étude menée chez les souris, un accroissement de l'incidence des adénomes hépatocellulaires a été observé 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 de dose (accroissement significatif, mais non dose-dépendant).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Couche à libération prolongée :*

Lactose monohydraté

Hypromellose

Povidone K 25

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

Huile de castor hydrogénée

Hydroxyde d'aluminium

Carmin d'indigo (E132)

Jaune de quinoléine (E104)

*Couche à libération immédiate :*

Phosphate dicalcique dihydraté

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Cellulose microcristalline

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés à libération prolongée sont emballés sous plaquettes en PP/aluminium, elles-mêmes contenues dans une boîte en carton.

Présentations : 10, 20, 30, 50, 60 et 100 comprimés à libération prolongée  
Présentations hospitalières : 60x1 et 150 comprimés à libération prolongée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Tramadol Sandoz 100 mg comprimés à libération prolongée: BE235557

Tramadol Sandoz 150 mg comprimés à libération prolongée: BE235566

Tramadol Sandoz 200 mg comprimés à libération prolongée: BE235575

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

Date de première autorisation : 15 avril 2002

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 26 avril 2012

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/DATE D'APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour : 06/2024

Date d'approbation : 09/2024