

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tradonal Retard 50 mg, gélules à libération prolongée.
Tradonal Retard 100 mg, gélules à libération prolongée.
Tradonal Retard 150 mg, gélules à libération prolongée.
Tradonal Retard 200 mg, gélules à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol équivalent à 43,92 mg tramadol,
Une gélule contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol équivalent à 87,84 mg tramadol,
Une gélule contient 150 mg de chlorhydrate de tramadol équivalent à 131,76 mg tramadol
Une gélule contient 200 mg de chlorhydrate de tramadol équivalent à 175,68 mg tramadol.

Excipient(s) à effet notoire :

ce produit contient du saccharose comme excipient (9,375 – 18,75 – 28,125 – 37,5 mg/gélule).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules à libération prolongée.

Les gélules à 50 mg sont vert foncé et marquées T50SR.

Les gélules à 100 mg sont blanches et marquées T100SR.

Les gélules à 150 mg sont vert foncé et marquées T150SR.

Les gélules à 200 mg sont jaunes et marquées T200SR.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la douleur modérée à sévère.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le dosage doit être ajusté en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle propre au patient. La dose utilisée devrait être la plus faible dose efficace.

Posologie pour adultes et adolescents à partir de 12 ans :

La dose initiale usuelle est de 50-100 mg deux fois par jour, matin et soir. Cette dose pourra être augmentée à 150-200 mg deux fois par jour selon l'intensité de la douleur.

Si un traitement à long terme avec le tramadol est nécessaire en regard de la nature et de la sévérité des douleurs, un monitoring prudent et régulier doit être réalisé (si nécessaire avec des périodes d'interruption) afin d'établir si et dans quelle mesure la poursuite du traitement est justifiée.

A l'exception de circonstances cliniques particulières, une dose orale totale quotidienne de 400 mg ne devrait pas être dépassée.

Population pédiatrique

Résumé des caractéristiques du produit

Tradonal Retard ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Patients âgés

Une adaptation de la posologie n'est habituellement pas nécessaire chez les patients jusqu'à l'âge de 75 ans sans manifestation clinique d'insuffisance hépatique ou rénale. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. La demi-vie d'élimination terminale peut se prolonger de 17%. Dès lors, si nécessaire, un allongement de l'intervalle entre les prises doit être envisagé.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Chez les patients ayant une atteinte rénale et/ou une insuffisance hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, un allongement de l'intervalle entre les prises doit être soigneusement considéré en fonction des besoins du patient.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, l'utilisation de Tradonal Retard n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Les gélules sont destinées à une administration orale biquotidienne et peuvent être prises indépendamment des repas, entières avec de l'eau.

Patients ayant des difficultés à avaler :

Les gélules de Tradonal Retard, gélules à libération prolongée peuvent être ouvertes précautionneusement afin de disposer les granules dans une cuillère. Après avoir mis la cuillère et les granules dans la bouche, les granules doivent être avalés à l'aide d'un verre d'eau ; tous les granules doivent être avalés. Les granules ne peuvent être ni mâchés ni écrasés.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec Tradonal Retard, 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

Le tramadol ne peut pas être utilisé chez les patients :

présentant une hypersensibilité à la substance active chlorhydrate de tramadol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- avec une intoxication aiguë par des hypnotiques, des analgésiques à action centrale, des opioïdes, des médicaments psychotropes ou de l'alcool.
- si des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (médicaments spécifiques contre la dépression) ou sont pris concomitante ou ont été pris au cours des derniers 14 jours avant le traitement avec le Tradonal Retard.
- qui souffrent d'épilepsie non contrôlée.

Le tramadol ne peut pas être utilisé dans le traitement de sevrage des narcotiques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risques inhérents à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés :

Résumé des caractéristiques du produit

L'utilisation concomitante de Tradonal Retard et de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Étant donné ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire Tradonal Retard en même temps que des médicaments sédatifs, il faut utiliser la dose efficace la plus faible, et la durée du traitement doit être la plus courte possible. Les patients doivent être suivis étroitement à la recherche de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé que les patients et leurs soignants soient informés de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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

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

Dans de rares cas, le tramadol peut provoquer des symptômes de sevrage aux doses thérapeutiques.

Lorsqu'un patient n'a plus besoin du traitement par tramadol, il est recommandé de diminuer progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage.

Le Tradonal Retard ne peut être utilisé comme traitement de substitution chez les patients dépendants aux opiacés. Le produit ne supprime pas les symptômes de sevrage morphinique bien que ce soit un agoniste des opiacés.

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.

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'enzyme hépatique CYP2D6. Si un patient présente un déficit ou une absence totale de cette enzyme, il est possible que l'effet analgésique attendu ne soit pas obtenu. On estime que près de 7 % de la population caucasienne pourraient présenter ce déficit. Cependant, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il a un risque de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes, même aux doses couramment prescrites.

Résumé des caractéristiques du produit

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes comprennent : confusion, somnolence, respiration superficielle, myosis, nausées, vomissements, constipation et manque d'appétit. Dans les cas sévères, cela peut inclure des symptômes de dépression circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital et être fatals dans de très rares cas. Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence (%)
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du Nord	1 % à 2 %

Des convulsions ont été rapportées aux doses thérapeutiques et ce risque est plus important si les doses dépassent la limite supérieure de la dose journalière. Les patients ayant des antécédents épileptiques ou ceux susceptibles de faire des crises ne devraient être traités par le tramadol que s'il y a des raisons impérieuses. Le risque de convulsions est plus important chez les patients prenant du tramadol en concomitance avec des substances pouvant abaisser le seuil de crise (voir rubrique 4.5.).

Le Tradonal Retard gélules à libération prolongée doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant montré une hypersensibilité aux opiacés, chez les patients ayant des insuffisances rénales ou hépatiques sévères, un traumatisme crânien, en cas de diminution du niveau de conscience, d'augmentation de la pression intracrânienne, en état de choc ou en état de risque convulsif.

Aux doses thérapeutiques recommandées, il est improbable que le Tradonal Retard produise une dépression respiratoire significative sur le plan clinique. La prudence est toutefois de rigueur lors de l'administration de Tradonal Retard gélules à libération prolongée à des patients présentant une dépression respiratoire ou une sécrétion bronchique excessive ainsi que chez des patients prenant simultanément des médicaments déprimeurs du système nerveux central.

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.

Population pédiatrique

Utilisation postopératoire chez les enfants

Certains cas rapportés dans la littérature publiée indiquent que le tramadol administré en postopératoire chez des enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie, dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, a entraîné des événements indésirables rares, mais pouvant engager le pronostic vital. Une extrême prudence doit être de mise lorsque le tramadol est administré à des enfants afin de soulager la douleur postopératoire et le traitement doit s'accompagner d'une surveillance étroite pour détecter tout symptôme de toxicité des opioïdes, y compris une dépression respiratoire.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire peut être altérée, y compris du fait de troubles neuromusculaires, de maladies respiratoires ou cardiaques sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou des poumons, de traumatismes multiples ou d'interventions chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de toxicité des opioïdes.

Ce médicament contient du saccharose et ne peut être utilisé chez des patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, d'une malabsorption de glucose-galactose ou d'une insuffisance sucrase-isomaltase.

Hyperalgésie

L'hyperalgésie peut être diagnostiquée si le patient qui est traité avec des opioïdes pendant une longue période présente une douleur accrue.

Celle-ci peut se distinguer qualitativement et anatomiquement de la douleur liée à la progression de la maladie ou à la douleur paroxystique résultant du développement d'une tolérance aux opioïdes. La douleur associée à l'hyperalgésie est généralement plus diffuse que la douleur préexistante et moins définie en qualité. Les symptômes de l'hyperalgésie peuvent disparaître avec une réduction de la dose d'opioïdes.

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

Des patients traités avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) moins de 14 jours avant l'administration de péthidine (analgésique opioïde) ont montré des réactions menaçant le pronostic vital affectant le système nerveux central ainsi que les centres respiratoire et circulatoire. La possibilité d'une interaction similaire se produisant entre les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et le tramadol ne peut être exclue.

Le tramadol peut renforcer l'effet dépressur du système nerveux central d'autres substances agissant au niveau central (y compris de l'alcool) lorsqu'elles sont administrées simultanément. L'utilisation concomitante de Tradonal Retard avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une l'hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès.

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que Tradonal Retard et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'un effet dépressur additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Le tramadol peut induire des convulsions et accroître le potentiel convulsif de certaines substances comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et les autres substances diminuant le seuil de crise (comme le bupropione, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol) (voir rubrique 4.4.).

L'usage thérapeutique concomitant du tramadol et de médicaments sérotoninergique, tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs de la 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).

L'administration simultanée de Tradonal Retard avec la carbamazépine induit une diminution marquée des concentrations sériques en tramadol ce qui peut réduire l'efficacité de l'analgésie et diminuer la durée d'action.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de tramadol et de dérivés de la coumarine (par exemple, la warfarine) : des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et d'ecchymoses chez certains patients ont été rapportés.

La combinaison d'agonistes/antagonistes mélangés (p. ex. la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine) et du tramadol est déconseillée étant donné la possibilité théorique que l'effet analgésique d'un agoniste pur soit atténué dans ces circonstances.

Résumé des caractéristiques du produit

L'effet analgésique de tramadol est médié en partie par l'inhibition de la recapture de la norépinephrine et par l'augmentation de la libération de la sérotonine (5-HT). Dans des études, l'utilisation pré- et postopératoire de l'antiémétique antagoniste 5-HT₃ ondansétron augmentait les besoins en tramadol chez des patients souffrant de douleurs postopératoires.

Il n'existe aucune interaction avec l'alimentation.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Tradonal Retard gélules à libération prolongée ne doit pas être utilisé lors de la grossesse étant donné les preuves insuffisantes disponibles pour évaluer l'innocuité du tramadol chez les femmes enceintes.

Le tramadol - administré avant ou pendant l'accouchement - n'affecte pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des changements dans la fréquence respiratoire qui ne sont généralement pas cliniquement significatifs.

Allaitement

Environ 0,1 % de la dose de tramadol prise par la mère est excrétée dans le lait maternel. Pendant la période du post-partum immédiat, pour une posologie orale de la mère allant jusqu'à 400 mg par jour, cela correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3 % de la posologie maternelle ajustée en fonction du poids. Pour cette raison, le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la lactation, ou bien l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire après une dose unique de tramadol.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité, les performances de reproduction et le développement de la progéniture.

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

Tradonal Retard peut entraîner de la somnolence et cet effet peut être potentialisé par l'alcool, les antihistaminiques et d'autres dépresseurs du SNC. S'ils ressentent de tels effets, les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment relatés sont la nausée et les étourdissements, ces deux phénomènes survenant chez plus de 10% des patients.

Troubles du système immunitaire :

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) : réactions allergiques (par ex. dyspnée, bronchospasmes, respiration bruyante, œdème angio-neurotique) et anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) : modification de l'appétit.

Fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) : hypoglycémie, hyponatremia.

Troubles psychiatriques :

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) : des effets secondaires psychiques peuvent se produire à la suite de l'administration de tramadol. Ces troubles varient en intensité et en nature d'un patient à l'autre (ceci dépendant de sa personnalité et de la durée de la médication). Ces troubles comprennent des changements d'humeur (habituellement exaltation, dysphorie occasionnellement), des changements d'activité (habituellement diminution, occasionnellement augmentation) et des changements dans les capacités cognitives et sensorielles (par ex. comportement décisionnel, troubles de la perception), des hallucinations, de la confusion, des perturbations du sommeil et des cauchemars.

Résumé des caractéristiques du produit

L'administration prolongée de Tradonal Retard peut engendrer une dépendance (voir rubrique 4.4.). Les symptômes du sevrage, similaires à ceux survenant lors de la suppression des opiacés, peuvent se manifester par : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

Troubles du système nerveux :

Très fréquents ($\geq 1/10$) : étourdissement.

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : maux de tête, somnolence.

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) : des convulsions épileptiformes se sont produites principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant avec des médicaments capables d'abaisser le seuil d'attaque brusque ou de provoquer eux-mêmes des convulsions cérébrales (par ex. anti-dépresseurs ou anti-psychotiques, voir rubrique 4.5. "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

Paresthésie et tremblements.

Très rare ($< 1/10.000$) : vertige.

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) : Syndrome sérotoninergique

Troubles oculaires :

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) : vision brouillée.

Troubles cardiaques :

Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitation, tachycardie, hypotension orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir plus spécialement en cas d'administration intraveineuse et chez les patients en état de stress physique.

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) : bradycardie, augmentation de la tension sanguine.

Troubles vasculaires :

Très rares ($< 1/10.000$) : rougissement.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) : hoquet

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquents ($\geq 1/10$) : vomissements, nausées.

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : constipation, sécheresse de la bouche.

Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) : haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pression et de gonflement au niveau de l'estomac).

Troubles hépato-biliaires :

Dans quelques cas isolés, un accroissement des valeurs enzymatiques hépatiques a été rapporté en association temporelle avec l'utilisation thérapeutique de tramadol.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : transpiration

Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) : réactions dermiques (prurit, rash, urticaire).

Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os :

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) : motricité faible.

Troubles des systèmes rénaux et urinaires :

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) : troubles de la miction (difficultés à uriner et rétention urinaire).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

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

Une aggravation de l'asthme a aussi été rapportée, bien qu'une relation causale n'ait pas pu être établie. Des cas de dépression respiratoire ont été signalés. Si les doses recommandées sont largement dépassées et si d'autres substances déprimant le système nerveux central sont administrées de façon concomitante (voir rubrique 4.5. "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions"), une dépression respiratoire peut se produire.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de Tradonal Retard 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

Les symptômes d'un surdosage au tramadol sont : vomissements, myosis, sédation, convulsions, dépression respiratoire et hypotension, avec arrêt circulatoire et coma. Un arrêt respiratoire peut également se produire. De tels symptômes sont caractéristiques des analgésiques opioïdes. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Le traitement d'un surdosage nécessite le maintien des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires. La dépression respiratoire peut être traitée en utilisant la naloxone et les convulsions contrôlées par le diazépam. L'administration de naloxone peut accroître le risque de convulsions.

Le traitement d'un surdosage aigu par le tramadol par hémodialyse ou hémofiltration n'est pas suffisant ou adapté étant donné la lente élimination du tramadol du sérum par ces seuls moyens.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres opioïdes, code ATC : N02AX02

Le tramadol est un analgésique à action centrale possédant des propriétés agonistes sur les récepteurs opioïdes. Le tramadol consiste en deux énantiomères. Le (+) -isomère agit principalement comme un opioïde et possède une affinité préférentielle pour les récepteurs μ . Le (-) -isomère renforce l'effet analgésique du (+)-isomère et est actif comme un inhibiteur de la recapture synaptique de la noradrénaline et de la sérotonine entraînant une modification de la transmission des stimulations nociceptives.

Résumé des caractéristiques du produit

Le tramadol possède également une action antitussive. Aux doses recommandées, les effets du tramadol donné oralement sur les systèmes respiratoire et cardio-vasculaire semblent être cliniquement non significatifs. La puissance du tramadol est considérée comme étant comprise entre 1/10 et 1/6 de celle de la morphine.

Population pédiatrique

Les effets de l'administration entérale et parentérale du tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques impliquant plus de 2.000 patients pédiatriques du nouveau-né jusqu'à l'âge de 17 ans. Les indications pour le traitement de la douleur étudiées dans ces essais comprenaient les douleurs après une intervention chirurgicale (principalement abdominale), après des extractions chirurgicales de dents, dues à des fractures, des brûlures et des traumatismes ainsi que d'autres affections douloureuses susceptibles d'avoir besoin d'un traitement analgésique pendant au moins 7 jours.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, environ 90% du Tradonal Retard libéré de la gélule à libération prolongée de Tradonal Retard est absorbé. La biodisponibilité absolue moyenne est d'approximativement 70% et n'est pas affectée par la prise concomitante de nourriture.

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 après administration orale est de 30% maximum.

Distribution

Le tramadol possède une affinité élevée pour les tissus. Le volume de distribution apparent est de 203 ± 40 litres après administration orale chez des volontaires sains. Le taux de liaison protéique est limité à 20%.

Après administration d'une gélule à 50 mg de Tradonal Retard gélules à libération prolongée, le pic de concentration plasmatique C_{\max} d'une valeur de 70 ± 16 ng/ml est atteint après 5,3 heures.

Après administration d'une gélule à 100 mg de Tradonal Retard gélules à libération prolongée, un C_{\max} de 137 ± 27 ng/ml est atteint après 5,9 heures.

Après administration d'une gélule à 200 mg de Tradonal Retard gélules à libération prolongée, un C_{\max} de 294 ± 82 ng/ml est atteint après 6,5 heures.

Le produit de référence (Tradonal gélules à libération immédiate - administration d'une dose totale de 200 mg de tramadol hydrochloride) entraîne un pic de concentration C_{\max} de 640 ± 143 ng/ml après 2,0 heures.

Par comparaison au produit de référence, la biodisponibilité relative pour la formulation à libération prolongée est de 89% après administration unique et augmente à 100% après administration multiple.

Le tramadol passe au travers de la barrière hématoencéphalique et du placenta. De très petites quantités de la substance et de son dérivé O-déméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1% et 0,02% de la dose administrée).

Biotransformation

Chez l'homme, le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-désméthylation et par conjugaison des dérivés O-déméthylés avec l'acide glucuronique. Seul le O-désméthyltramadol est pharmacologiquement actif. Il y a de grandes différences quantitatives interindividuelles entre les autres métabolites. Jusqu'à présent, onze métabolites ont été retrouvés dans les urines. Des études animales ont montré que le O-desméthyltramadol est plus puissant que la substance mère d'un facteur 2-4. Sa demi-vie $t_{1/2\beta}$ (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (écart : 5,4 - 9,6 h) et vaut approximativement celle du tramadol.

Résumé des caractéristiques du produit

L'inhibition de l'une ou des deux isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 impliquées dans le métabolisme du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs.

Elimination

La demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est d'environ 6 heures, quel que soit le mode d'administration. Chez les patients de plus de 75 ans, elle peut être prolongée d'un facteur 1,4.

Le tramadol et ses métabolites sont presque complètement éliminés par les reins. L'excrétion urinaire cumulée correspond à 90% de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas de dysfonctionnement rénal ou hépatique, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez les patients présentant une cirrhose hépatique, des demi-vies d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ h (O-desméthyltramadol) ont été déterminées. Dans des cas de cirrhoses hépatiques extrêmes, des demi-vies de respectivement 22,3 h et 36 h ont été constatées. Chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 5 ml/min.), les valeurs étaient de $11 \pm 3,2$ h et de $16,9 \pm 3$ h; dans un cas extrême elles étaient respectivement de 19,5 heures et 43,2 heures.

Linéarité

Le tramadol possède un profil pharmacocinétique linéaire dans les limites du dosage thérapeutique.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration orale à dose unique et à doses multiples chez des sujets âgés de 1 à 16 ans était généralement similaire à celle chez les adultes lors de l'ajustement de la dose au poids corporel, mais avec une plus grande variabilité entre les sujets chez les enfants âgés de 8 ans et moins.

Chez les enfants de moins d'1 an, la pharmacocinétique du tramadol et de l'O-desméthyltramadol a été étudiée mais n'a pas été complètement décrite. L'information provenant des études incluant ce groupe d'âge indique que le taux de formation d'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente constamment chez les nouveau-nés, et que les niveaux adultes de l'activité du cytochrome CYP2D6 sont supposés être atteints à l'âge d'1 an environ. En outre, les systèmes de glucurono-conjugaison et la fonction rénale immatures peuvent entraîner une élimination lente et une accumulation d'O-desméthyltramadol chez les enfants âgés de moins de 1 an.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, basées sur des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité ou de potentiel carcinogène, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme. Des études sur le tramadol menées sur des rats et des lapins n'ont révélé aucun effet tératogène. Cependant, une toxicité embryonnaire a été montrée sous forme d'une ossification retardée. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement de la progéniture étaient non affectés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu des gélules :

Granulés de sucre (saccharose et amidon de maïs), silice colloïdale anhydre, éthylcellulose, shellac, talc

Composition des gélules :

Gélatine, dioxyde de titane (E171).

Les gélules à 50 mg et 150 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'indigotine (E132).

Les gélules à 200 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune (E172).

Résumé des caractéristiques du produit

L'encre d'impression contient du shellac, de l'oxyde de fer noir (E172), du propylène glycol et de l'hydroxyde d'ammonium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 25°C.

Ce médicament doit être conservé dans son emballage d'origine afin de le protéger contre l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée constituée d'une couche de PVC/PVDC blanche opaque et d'une feuille d'aluminium. Chaque plaquette thermoformée contient 10 gélules. Conditionnements de 10, 20, 30, 50, 60 et 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

Tradonal Retard 50 mg: BE195377

Tradonal Retard 100 mg: BE195447

Tradonal Retard 150 mg: BE195456

Tradonal Retard 200 mg: BE195465

LU:

Tradonal Retard 50 mg: 2011010939

- 0248281: 1*30 gélules ss blist.

- 0248392: 1*60 gélules ss blist.

Tradonal Retard 100 mg: 2011010940

- 0248408 : 1*30 gélules ss blist.

- 0248411 : 1*60 gélules ss blist.

Tradonal Retard 150 mg: 2011010941

- 0251787 : 1*30 gélules ss blist.

- 0248425 : 1*60 gélules ss blist.

Tradonal Retard 200 mg: 2011010942

Résumé des caractéristiques du produit

- 0248439 : 1*30 gélules ss blist.
- 0248442 : 1*60 gélules ss blist.

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

Date de première autorisation : 01 septembre 1998
Date de dernier renouvellement : 03 décembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2024
Date d'approbation du texte : 07/2024