

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol EG 50 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé contient 100,00 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient 0,9 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés blancs, ronds pour usage orale, munis avec l'impression 'T' sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prévention de douleurs modérées à intenses.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité à la douleur du patient individuel. En général, la dose efficace la plus faible ayant un effet analgésique doit être utilisée. La dose quotidienne totale de 400 mg de chlorhydrate de tramadol ne peut pas être dépassé, sauf en cas de circonstances cliniques exceptionnelles.

A moins que votre médecin vous l'ait prescrit différemment, Tramadol EG devra être administré comme suit:

Adultes et enfants âgés de plus de 12 ans

Douleurs aiguës

Une dose initiale de 100 mg est d'habitude nécessaire, suivie de doses de 50 ou 100 mg, avec un intervalle minimale de 4 heures et une adaptation de la durée du traitement aux besoins cliniques.

Douleurs associées aux conditions chroniques

Commencez par une dose de 50 mg et, ensuite, adaptez la dose en fonction de l'intensité de la douleur. La nécessité d'un traitement prolongé doit être réévaluée régulièrement, étant donné que des symptômes de sevrage et de dépendance ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Une dose orale totale de 400 mg par jour ne peut pas être dépassée, sauf dans des conditions cliniques particulières.

Patients gériatriques

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

Insuffisance/dialyse rénale et insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

Le tramadol n'est pas recommandé pour des enfants de moins de 12 ans.

Mode d'administration

Pour administration orale.

Durée du traitement

Tramadol ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement des douleurs par tramadol 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

Tramadol est contre-indiqué:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- lors d'intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale, 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

Aux doses thérapeutiques, des symptômes de sevrage ont été observés avec une fréquence de 1 sur 8000. Des cas de dépendance et d'abus sont moins fréquents. Suite au risque de symptômes de sevrage, de dépendance et d'abus, il convient de réévaluer régulièrement le besoin clinique d'un traitement prolongé.

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

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

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.

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.

Une tolérance, ainsi qu'une dépendance psychique et physique peuvent survenir, particulièrement après une utilisation au long cours. Chez les patients qui présentent une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement par tramadol devra être uniquement réalisé pendant des périodes brèves, sous surveillance médicale stricte.

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.

Troubles respiratoires liés au sommeil

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

Insuffisance surrénalienne

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

Métabolisme par le CYP2D6

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

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

<u>Population</u>	<u>% de prévalence</u>
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.

Tramadol EG contient du lactose monohydraté

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Tramadol EG contient du sodium

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

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

Le tramadol 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 tramadol ne peuvent pas être exclues.

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

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

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 risque de convulsions causées par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de sérotonine-noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil convulsivant (tels que bupropione, mirtazapine, tétrahydrocannabinole).

Théoriquement, le tramadol peut interagir avec le lithium, vu leurs mécanismes d'action respectifs.

Lors de l'administration concomitante de digoxine, quelques rares cas de signes de toxicité liés à la digoxine tels que nausées, vomissements ou arythmies cardiaques, ont été observés.

L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter la concentration sérique du tramadol, ce qui peut entraîner une toxicité de tramadol (sédation extrême et dépression respiratoire). Dans ce cas, la dose de tramadol doit être réduite.

La combinaison d'agonistes/antagonistes mixtes (par ex. buprénorphine, nalbufine, pentazocine) et de tramadol n'est pas recommandée étant donné que, théoriquement, il est possible que l'effet d'un agoniste pur soit réduit sous ces circonstances.

L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de sérotonine-noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs des MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut provoquer une toxicité sérotoninergique. Un syndrome sérotoninergique est probable lorsqu'un des symptômes suivants est observé:

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblement et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle > 38°C et clonus inductible ou oculaire

L'arrêt des médicaments sérotoninergiques mène en général à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

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

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, Tramadol EG 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.

Tramadol 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 fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui se produisent chez plus de 10% des patients.

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections cardiaques

Peu fréquent: 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 dépresseurs 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.

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 de sommeil, delirium*, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration du tramadol 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 gastrointestinaux. 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*, mydriase*, flou visuel

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: nausées

Fréquent: constipation, sécheresse de la bouche, vomissements

Peu fréquent: hauts le cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, sensation de gonflement), diarrhée

Affections de la peau et du tissu cutané

Fréquent: hyperhidrose

Peu fréquent: réactions cutanées (par ex. prurit, éruptions cutanées, 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 de la miction (dysurie et rétention urinaire)

Affections du système immunitaire

Rare: réactions allergiques (p.ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème angio-neurotique) et choc anaphylactique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: fatigue

* Ces effets indésirables ont été rapportés spontanément au cours de la surveillance postcommercialisation 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:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

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 et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

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 d'une dépression respiratoire 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 le tramadol 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: N02AX02

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il est un agoniste pur, non sélectif des récepteurs 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 déprimeurs respiratoires. La motilité gastrointestinale 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 et parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 patients pédiatriques âgés de 0 (nouveau-né) à 17 ans. Les indications étudiées dans ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicales (principalement abdominales), des douleurs suite à des extractions dentaires chirurgicales, des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres conditions douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes composées de papier aluminium d'une épaisseur de 25 micromètre et de papier PVC opaque d'une épaisseur de 250 micromètre.
Plaquettes de 10, 30, 60 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE216474

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

Résumé des caractéristiques du produit

Date de première autorisation: 21 août 2000

Date de dernier renouvellement: 13 juillet 2018

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

Date d'approbation du texte: 08/2022

Date de mise à jour du texte: 07/2022