1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tradonal, 50 mg, gélules
Tradonal, 100 mg/ml, solution buvable en gouttes
Tradonal, 100 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gélules : Une capsule contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol équivalent à 43,92 mg de tramadol
Gouttes : 1 ml contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol. NB : 1 ml = 40 gouttes, équivalent à 87,84 mg de tramadol. Chaque goutte contient environ 2,5 mg de tramadolhydrochloride
Solution injectable : Une ampoule de 2 ml contient 100 mg de chlorhydrate de tramadol. 1 ml de solution pour injection contient 50 mg de tramadol hydrochloride.

Excipients à effet notoire :
Tradonal, 100 mg/ml, solution buvable en gouttes : 1 ml contient 161,8 mg d'éthanol, 200 mg de saccharose et 124,5 mg de propylène glycol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules - Administration orale.
Solution buvable en gouttes - Administration orale.
Solution injectable - Injection I.V. ou I.M., ou perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prévention de la douleur aiguë ou chronique d'intensité moyenne à forte chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 12 mois et plus.
Gélules : Indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 14 ans.
Solution buvable en gouttes : indiquée chez l'adulte et l'adolescent de plus de 14 ans et chez l'enfant à partir de 12 mois.
Solution injectable : Indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 14 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comme c'est le cas avec l'ensemble des analgésiques, la dose doit être administrée en fonction de l'intensité individuèle de la douleur et de la réponse du patient au traitement.
La dose utilisée devrait être la plus petite dose efficace.
Tradonal ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle nécessaire. Si un traitement de longue durée s'avère indispensable, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière en vue de vérifier si la poursuite du traitement est justifiée.

Adultes et adolescents plus de 14 ans :

Le schéma thérapeutique suivant est conseillé pour les adultes et les adolescents de plus de 14 ans:

De façon générale, une dose supérieure à 400 mg n'est pas nécessaire.

Solution injectable :
1 ampoule de 100 mg par prise 3 à 4 fois par jour.

Ne pas dépasser 4 ampoules par jour.
Les ampoules peuvent être administrées par voie i.m., par voie i.v. lente ou perfusion (voir "Incompatibilités").

Gélules :
1 à 2 gélules de 50 mg par prise 3 à 4 fois par jour.
Ne pas dépasser 8 gélules par jour.
Les gélules se prennent entières avec un peu d'eau indépendamment des repas.

Solution buvable en gouttes :
20 à 40 gouttes par prise (40 gouttes = 100 mg) 3 à 4 fois par jour.
Ne pas dépasser 8 fois 20 gouttes par jour. Les gouttes se prennent soit diluées dans un peu d'eau soit sur un sucre, indépendamment des repas.

Pour les enfants d'âge compris entre 12 mois et 14 ans
Pour les enfants d'âge compris entre 12 mois et 14 ans, le schéma suivant est indiqué :

Formes	***Quantité de tramadol / unité***	***Dose par prise***
Gouttes	100 mg/ml = 40 gouttes 12,5 mg = 5 gouttes	1 à 2 mg/kg de poids corporel 4 à 8 gouttes par 10 kg de poids corporel Dose journalière moyenne : 3 à 4 prises par jour.
Solution injectable	100 mg/2 ml ampoule	• bolus I.V. initial : 0,5 à 2 mg/kg (administration lente) • I.V. intermittente : 0,5 à 1 mg/kg toutes les 4 heures • Perfusion continue à un débit de 0,16 à 0,24 mg/kg/heure

Patients pédiatriques :
Tradonal ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois en raison de problèmes pharmacocinétiques (voir rubriques 5.2)

Patients âgés :
La posologie sera la même que celle pour les adultes en l'absence d'une insuffisance hépatique ou rénale cliniquement significative. Il faut cependant noter que, chez les patients de plus de 75 ans, la biodisponibilité absolue a tendance à augmenter. Un ajustement de la posologie ou de la fréquence d'administration pourront donc être nécessaire.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale :
Comme l'élimination du tramadol peut être ralentie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, l'utilisation de Tradonal n'est pas recommandée. Dans les cas modérés, un ajustement de la fréquence d'administration peut être nécessaire.

Objectifs du traitement et de son arrêt
Avant l'instauration du traitement avec Tradonal, 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 doit pas être utilisé chez les patients:

- En cas d'hypersensibilité à la substance active chlorhydrate de tramadol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tradonal est contre-indiqué en cas d'intoxication aiguë et/ou d'absorption excessive d'alcool, d'hypnotiques, d'analgésiques et de tout autre agent exerçant une activité sur le système nerveux central.
- Recevant des IMAO ou qui ont arrêté leur traitement depuis moins de 2 semaines (voir rubrique 4.5).
- Souffrant d'une épilepsie non contrôlée.

Tradonal n'est pas indiqué comme traitement de substitution.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il y a lieu d'individualiser le traitement selon l'intensité de la douleur et la réponse au traitement.

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

Le traitement doit être adapté en fonction de l'intensité individuelle de la douleur et la réponse du patient au traitement.

Tradonal doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent un traumatisme crânien, une pression intracrânienne élevée, des convulsions ou les personnes qui sont en état de choc.
La durée d'action de Tradonal peut être augmentée chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. Etant donné les allongements de la demi-vie chez ces patients, l'intervalle entre les prises devrait être augmenté en tenant compte du profil de récurrence de la douleur.
Bien qu'aucune dépression respiratoire n'ait été constatée aux doses thérapeutiques, la prudence est néanmoins de rigueur chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou d'asthme, absorbant simultanément des médicaments dépresseurs du SNC ou si la dose recommandée du Tradonal est anormalement élevée.
La prudence s'impose chez les patients épileptiques ou susceptibles de présenter des convulsions (voir rubrique "Effets indésirables – troubles du système nerveux).
Tradonal ne peut en aucun cas être utilisé comme substitut chez les patients qui présentent une dépendance aux morphiniques et ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage. Quand un patient n'a plus besoin d'un traitement par le tramadol, il peut être recommandé de diminuer progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage.
L'administration prolongée de Tradonal peut engendrer une dépendance. 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.

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

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 peuvent entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et soeurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de problèmes de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité).
Avant l'instauration du traitement par Tradonal 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.

La première administration de Tradonal Solution injectable se fera sous stricte surveillance médicale vu le risque d'hypotension, d'insuffisance respiratoire et de choc anaphylactique.

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.

Ne pas injecter les gouttes de Tradonal.

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.

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 %

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.

Déconseiller l'alcool en cours de traitement par le Tradonal.

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.

Tenir hors de portée des enfants.

Solution buvable en gouttes :

La solution buvable en gouttes contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
La solution buvable en gouttes contient de petites quantités d'éthanol (alcool), moins de 200 mg par dose de 40 gouttes.

Solution injectable :

La solution injectable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 (voir rubrique 4.3).

Le tramadol peut renforcer l'effet dépresseur du système nerveux central d'autres substances agissant au niveau central (y compris de l'alcool) lorsqu'elles sont administrées simultanément (voir rubrique 4.3).

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

Médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés :
L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'un effet dépresseur additif sur le SNC. La dose 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 section 4.4.).

L'usage thérapeutique concomitant du tramadol et de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), 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 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 car cela peut amener à une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et des ecchymoses ont été signalées chez certains patients.

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 atténuée dans ces circonstances.

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 ondansetron augmentait les besoins en tramadol chez des patients souffrant de douleurs postopératoires.

Il n'existe aucune interaction avec les aliments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du tramadol au cours de la grossesse n'ayant pas été établie, Tradonal ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse.

Le tramadol administré avant ou au cours de l'accouchement n'affecte pas la contractilité utérine. Il peut cependant induire des changements du débit respiratoire chez le nouveau-né, lesquels ne sont généralement pas cliniquement significatifs. Néanmoins, l'administration de tramadol devrait être évitée en fin de grossesse.

Allaitement
Environ 0,1 % de la dose de tramadol prise par la mère est excrété 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.

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

Il peut arriver que le Tradonal affecte la capacité de réaction du patient. Ceci est particulièrement vrai en cas d'absorption simultanée d'alcool ou d'autres substances déprimant le système nerveux central. De façon générale, il faut avertir les patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables possibles sont classés par système organique et par fréquence.

Fréquence :
Très fréquent (≥ 1/10) ;
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ;
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ;
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ;
Très rare (< 1/10 000) ;
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :
Rares (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) : réactions allergiques (par ex. dyspnée, bronchospasmes, difficulté respiratoire, œdème angioneurotique) et anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Rares (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) : modification de l'appétit.
Fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) : hypoglycémie, hyponatrémie.

Affections psychiatriques :
Rares (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) : des effets indésirables 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.

L'administration prolongée de Tradonal peut engendrer une dépendance. 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.

Affections du système nerveux :
Très fréquents (≥ 1/10) : vertige.
Fréquents (≥ 1/100 - < 1/10) : maux de tête, somnolence.
Rares (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) : 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. antidépresseurs ou antipsychotiques, voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions"). Paresthésie, tremblements et étourdissements.
Fréquence indéterminée : Syndrome sérotoninergique

Affections oculaires :
Rares (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) : vision brouillée.

Affections cardiaques :
Peu fréquents (≥ 1/1.000 - < 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 (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) : bradycardie, augmentation de la tension.

Affections vasculaires :
Très rares (< 1/10.000) : rougissement.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Une aggravation de l'asthme a été rapportée, bien qu'une relation de cause à effet 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, une dépression respiratoire peut se produire.
Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) : hoquet

Affections gastro-intestinales :
Très fréquents (≥ 1/10) : vomissements, nausées.
Fréquents (≥ 1/100 - < 1/10) : constipation, sécheresse de la bouche.
Peu fréquents (≥ 1/1.000 - < 1/100) : haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de gonflement au niveau de l'estomac).

Affections hépatobiliaires :
Dans certains cas isolés, un accroissement des valeurs enzymatiques hépatiques a été rapporté. Cet accroissement a un lien temporel avec l'usage thérapeutique du tramadol.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquents (≥ 1/1.000 - < 1/10) : transpiration
Peu fréquents (≥ 1/1.000 - < 1/100) : réactions dermiques (prurit, rash, urticaire).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Rares (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) : motricité faible.

Affections du rein et des voies urinaires :
Rares (≥ 1/10.000 - < 1/1.000) : troubles de la miction (difficultés à uriner et rétention urinaire).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquents (≥ 1/100 - < 1/10) : fatigue.

Pharmacodépendance

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes :
Les symptômes de surdosage sont identiques à ceux des autres analgésiques à action centrale et se manifestent par : troubles de la vision, vomissement, collapsus cardio-vasculaire, sédation et coma, convulsions, dépression respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement :
Mesures adéquates : dégagement des voies respiratoires et maintien de la fonction cardio-vasculaire. En cas de dépression respiratoire, utiliser la naloxone en respectant le schéma suivant : Injecter la naloxone en bolus IV entre 0,4 mg et 2 mg (chez les adultes). Des doses plus importantes peuvent être utilisées. La dose efficace de naloxone peut être répétée toutes les 20 à 60 minutes.
Pour contrôler les convulsions, utiliser par exemple le diazépam. Le tramadol étant peu éliminé du sérum par hémodialyse ou hémofiltration, on ne peut pas traiter une intoxication aiguë au Tradonal par hémodialyse ou par hémofiltration uniquement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésique, code ATC : N02AX02

Le tramadol, analgésique à action centrale, est un agoniste pur non sélectif agissant sur les récepteurs opioïdes mu, delta et kappa avec toutefois une affinité plus haute pour les récepteurs mu. D'autres mécanismes pourraient contribuer à l'effet analgésique tel qu'un effet monoaminergique par inhibition de la recapture synaptique de la noradrénaline.

Le tramadol possède également des propriétés antitussives. Contrairement à la morphine, les effets de dépression respiratoire du tramadol sont à peine détectables aux doses thérapeutiques.

Ses effets sur la motilité gastro-intestinale (peu ou pas de constipation) et le système cardio-vasculaire sont minimes aux doses thérapeutiques.

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

Par voie parentérale, l'effet analgésique débute 10 à 15 minutes après injection intramusculaire et atteint son maximum après 45 minutes.
Après administration orale, le tramadol est absorbé rapidement et en quasi-totalité dans le tractus gastro-intestinal. Il subit un effet de premier passage hépatique peu important (20 à 30%).
Après administration orale, l'effet analgésique débute après 15 ou 30 minutes pour atteindre son activité maximale après 1 à 2 heures.
La durée d'activité est de 6 à 8 heures.
La biodisponibilité du tramadol après administration orale n'est pas affectée par l'absorption simultanée de nourriture.
Le tramadol est largement distribué dans l'organisme et possède une haute affinité tissulaire (foie - reins - rate - poumon - cerveau - etc.). Le volume de distribution est de 203 ± 40 litres. Le taux de liaison protéique est de 20%.
Le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation et par combinaison des produits de O-déméthylation avec l'acide glucuronique.
Des études effectuées chez l'animal ont montré que seul le métabolite M1 (O-désméthyltramadol) possède une activité analgésique supérieure (de l'ordre de 2 à 4) à celle de la substance mère.
Le tramadol et son métabolite M1 pharmacologiquement actif étant éliminés à la fois par voie métabolique et rénale, la demi-vie d'élimination $t_{1/2}\beta$ est légèrement prolongée en cas d'insuffisance de la fonction hépatique ou rénale. Cette augmentation de $t_{1/2}\beta$ reste cependant relativement faible si une des deux fonctions est normale.
L'inhibition d'un ou des deux cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme du tramadol (CYP3A4 et CYP2D6) peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs.
Le tramadol est éliminé presque complètement par voie rénale sous forme de tramadol inchangé (entre 10 et 30%) et surtout sous forme de métabolites.
L'élimination s'effectue avec une $t_{1/2}\beta$ d'environ 6 h chez le sujet sain.
L'élimination est légèrement ralentie chez le sujet âgé.
Chez les patients souffrant d'une cirrhose hépatique ou d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine < 5 ml/min.), l'élimination est ralentie au point de justifier une adaptation de la posologie.
L'excrétion biliaire est quasi insignifiante.
Après administration I.V. (biodisponibilité = 100%), la dose équianalgésique du tramadol vis-à-vis de la morphine est d'un rapport 1:10 (10 mg morphine I.V. = 100 mg tramadol I.V.).
Après administration par voie orale, ce rapport est modifié suite à la biodisponibilité du tramadol (70%) comparée à celle de la morphine (20 - 25%).

<u>Population pédiatrique</u>
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

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :
Hydrogénophosphate de calcium anhydre – stéarate de magnésium – dioxyde de silicone colloïdal - gélatine – dioxyde de titane

Solution buvable en gouttes :
Sorbate de potassium - éthanol - propylène glycol. - sucrose - polysorbate 80 – essence de menthe – eau purifiée

Solution injectable :
Acétate de sodium trihydraté – eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Selon l'expérience acquise à ce jour, l'administration sous forme de perfusion est possible par dilution des ampoules injectables de Tradonal dans les solutions habituelles pour perfusion. Cependant, Tradonal sous forme d'ampoules injectables est incompatible avec les solutions pour perfusion de diclofénac, d'indométhacine, de phénylbutazone, de diazépam, de flunitrazépam, de midazolam et de glycéryl trinitrate.
Par voie parentérale, Tradonal peut présenter certaines incompatibilités physiques avec d'autres médicaments, entre autres les AINS et certains produits anioniques.

6.3 Durée de conservation

- Tradonal Gélules, Gouttes : 36 mois
- Solution injectable : 60 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Gélules : ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gélules : boîte de 30 gélules et 60 gélules.
Solution buvable en gouttes : flacon de 10 et 30 ml.
Ampoules : boîte de 10 ampoules de 2 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viatris Healthcare
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE :
Tradonal Gélules : BE177642
Tradonal Solution buvable en gouttes : BE177633
Tradonal Solution injectable : BE177615

LU :
Tradonal Gélules : 2003087559
- 0230918: 1*30 GELULES
- 0230921: 1*60 GELULES

Tradonal Solution buvable en gouttes : 2003087560
- 0230899: 1*1 flacon 10 ml
- 0230904: 1*1 flacon 30 ml

Tradonal Solution injectable : 2003087661
- 0230949: 1*10 AMP. 2 ml

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

Date de première autorisation :
Gélules – Solution buvable en gouttes – Solution injectable : 24.09.1996

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2024
Date d'approbation du texte : 10/2025