

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol Sandoz 100 mg/ml solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

100 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 200 mg de saccharose par ml.

Ce médicament contient 161,8 mg de l'éthanol par ml.

Ce médicament contient 124,5 mg de propylène glycol par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes.

Flacon compte-gouttes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la douleur modérée à sévère justifiant l'utilisation d'un analgésique à action centrale.

Tramadol Sandoz 100 mg/ml solution buvable en gouttes est indiqué chez l'adulte, les adolescents et la population pédiatrique de plus d'1 an.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

N'administrer en aucun cas Tramadol Sandoz pendant une durée plus longue que celle qui est absolument nécessaire. Si, en raison de la nature et de la sévérité de la maladie, un traitement antalgique prolongé par Tramadol Sandoz s'avère nécessaire, vérifier soigneusement et régulièrement (si nécessaire en insérant des pauses dans le traitement) s'il est nécessaire de poursuivre le traitement, et dans quelle mesure il est indiqué de le faire.

Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'être traité par le tramadol, il est conseillé de réduire la dose d'arrêter progressivement le traitement afin d'éviter les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4).

Sauf indication contraire, administrer Tramadol Sandoz de la manière suivante :

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

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

PRÉSENTATIONS	<u>QUANTITÉ DE TRAMADOL PAR ML</u>	<u>DOSE PAR PRISE</u>
Flacon compte-gouttes de 10 ml et 30 ml de solution buvable en gouttes	100 mg/ml = 40 gouttes	50 à 100 mg
	(1 ml = 40 gouttes)	(= 20 à 40 gouttes)
DOSE QUOTIDIENNE MOYENNE		3 à 4 prises par jour

Population pédiatrique

Le tramadol n'est pas recommandé chez les enfants dont la fonction respiratoire peut être altérée (voir rubrique 4.4).

Enfants de plus de 12 ans

Voir ci-dessus la posologie "Adultes et adolescents de plus de 12 ans".

Enfants de 1 à 12 ans

Enfants entre 12 mois et 12 ans

3 à 4 prises par jour :

Dose unique : 1 – 2 mg/kg de poids corporel

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

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

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

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

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

Chez les enfants, il est conseillé d'utiliser le flacon muni d'un compte-gouttes de Tramadol Sandoz solution buvable en gouttes, plutôt que le flacon muni d'une pompe doseuse, afin de pouvoir administrer la posologie exacte, adaptée en fonction du poids corporel.

Patients âgés

Un ajustement de la dose n'est habituellement pas nécessaire chez les patients jusqu'à 75 ans sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les patients de plus de 75 ans, l'élimination peut être allongée. Dès lors, l'intervalle posologique doit, si nécessaire, être allongé en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être soigneusement envisagé en fonction des besoins du patient.

Mode d'administration

Voie orale, à prendre avec une petite quantité de liquide ou sur un morceau de sucre, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Tramadol Sandoz est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- en cas d'intoxication aiguë par l'alcool, des hypnotiques, des analgésiques, des opiacés ou d'autres médicaments psychotropes ;
- chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou qui au cours des 14 derniers jours ont pris des inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.5) ;
- chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas bien contrôlées par le traitement ;
- en cas d'utilisation comme traitement dans le cadre de l'arrêt des narcotiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des erreurs de médication entraînant un surdosage involontaire ont été rapportées pour des formulations liquides de médicaments contenant du tramadol (voir rubrique 4.2).

Tramadol Sandoz 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.

Utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de Tramadol Sandoz et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte-tenu de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Si la décision est prise de prescrire Tramadol Sandoz de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation.

A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de faire attention à

ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Dépression respiratoire

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

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. 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.

Convulsions

Des convulsions ont été rapportées chez des patients ayant reçu des doses thérapeutiques. De plus, le risque de convulsions peut augmenter si les doses dépassent la dose quotidienne habituelle maximale. Les patients ayant des antécédents d'épilepsies ou susceptibles de présenter des crises d'épilepsies ne peuvent être traités que par tramadol en cas de raisons impératives. Le risque de convulsions peut augmenter chez les patients qui prennent tramadol avec un traitement concomitant qui peuvent abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).

Dépendance

Une tolérance, ainsi qu'une dépendance physique et psychique peuvent survenir, particulièrement après une utilisation au long cours. C'est pourquoi, tramadol ne peut être administré que pendant des périodes de courte durée et sous un contrôle médical strict aux patients avec une tendance à la dépendance ou à l'accoutumance.

Dépendance aux opioïdes

Même à des doses thérapeutiques, une tolérance et une dépendance psychologique et physique peuvent apparaître, surtout après un usage prolongé.

survenir, en particulier après un usage prolongé. La nécessité clinique d'un traitement analgésique doit être évaluée régulièrement (voir section 4.2). Chez les patients ayant une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement par Tramadol Sandoz ne doit être administré que pendant de courtes périodes et sous surveillance médicale stricte.

La prise de tramadol ne convient pas comme traitement de substitution chez les patients dépendants aux opioïdes. Même s'il s'agit d'un agoniste opioïde, le tramadol ne permet pas de réprimer les symptômes de sevrage de la morphine.

Symptômes de sevrage

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui peuvent survenir avec les opiacés, peuvent apparaître même à des doses thérapeutiques et lors d'un traitement de courte durée (voir section 4.8). Les symptômes de sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement la dose au moment de l'arrêt du traitement, en particulier après de longues périodes de traitement (voir rubrique 4.2).

Métabolisme par le CYP2D6

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

Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas.

Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous:

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29%
Afro-américain	de 3,4% à 6,5%
Asiatique	de 1,2% à 2%
Caucasien	de 3,6% à 6,5%
Grec	6,0%
Hongrois	1,9%
Européen du Nord	de 1% à 2%

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.

Population pédiatrique

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 (voir rubrique 4.2).

Excipients

Tramadol Sandoz 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.

Tramadol Sandoz contient 161,8 mg d'alcool (éthanol) par ml. La quantité par ml de ce médicament équivaut à moins de 4 ml de bière ou 2 ml de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Tramadol Sandoz contient 124,5 mg de propylène glycol par ml. L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés.

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 le tramadol ne peuvent pas être exclues.

L'administration concomitante de tramadol avec d'autres médicaments ayant une action sur le système nerveux central ou avec de l'alcool peut potentialiser les effets inhibiteurs du tramadol sur le SNC (voir rubrique 4.8).

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC. La dose de Tramadol Sandoz et la durée de l'utilisation concomitante doit être limitée (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 concomitante de cimétidine prolonge légèrement la demi-vie du tramadol, mais cela n'est pas cliniquement pertinent. L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action.

Le tramadol peut induire des convulsions et augmenter le risque de convulsions provoquées par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et d'autres médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine et le tétrahydrocannabinol).

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 la sérotonine et de la 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).

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).

Les médicaments dont l'effet inhibiteur au CYP3A4 est connu, tels que le kétoconazole et l'érythromycine, peuvent inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement aussi le métabolisme du métabolite actif O-déméthyltramadol. L'effet d'une telle interaction n'a pas encore été évalué.

Au cours d'un nombre limité d'études, l'administration pré- ou postopératoire d'ondansétron, un antagoniste 5-HT₃ antiémétique, a augmenté les besoins en tramadol chez des patients souffrant de douleurs postopératoires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe actuellement pas de données suffisamment pertinentes relatives à l'utilisation de tramadol chez la femme enceinte.

Une étude animale a mis en évidence une toxicité sur la reproduction en ce qui concerne le développement fœtal retardée et la toxicité fœtale, mais sans effet tératogène (voir rubrique 5.3). Le tramadol traverse la barrière placentaire. De plus, l'utilisation chronique pendant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. C'est pourquoi, il ne faut pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

L'administration de tramadol avant ou pendant l'accouchement n'a aucun effet sur la contractilité de l'utérus. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement insignifiantes sur le plan 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-marketing ne semblent indiquer aucun effet du tramadol sur la fécondité. Les études animales n'ont montré aucun effet du tramadol sur la fécondité.

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

Même pris en conformité avec les instructions, Tramadol Sandoz 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 Sandoz peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut influencer à tort les fonctions du système nerveux central (voir rubrique 4.8). Tramadol Sandoz peut provoquer des effets indésirables, tels qu'une somnolence, une vision floue et des étourdissements. Cela peut principalement se produire au début du traitement, en cas de modifications des dosages ou en consommant de l'alcool ou d'autres substances inhibant le SNC. Le cas échéant, le patient ne peut ni conduire des véhicules ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents, c.-à-d. des nausées et des étourdissements, ont été observés chez plus de 10 % des patients.

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés selon les catégories de fréquence suivantes : 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 vasculaires

Peu fréquent : régulation cardiovasculaire (hypotension orthostatique ou collapsus cardiovasculaire)³

Affections du système immunitaire

Rare : réactions allergiques (p.ex. dyspnée, bronchospasme, sifflement, angio-œdème) et anaphylaxie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : modification de l'appétit

Fréquence indéterminée : hypoglycémie

Affections psychiatriques

Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire¹, anxiété et cauchemars, changements d'humeur (habituellement une exaltation, parfois une dysphorie), modifications des activités (habituellement une suppression, parfois une augmentation), modifications des capacités cognitives et sensorielles (p.ex. au niveau du comportement décisionnel, troubles de la perception), dépendance et symptômes de sevrage²

Affections du système nerveux

Très fréquent : étourdissements

Fréquent : céphalées, somnolence

Rare : paresthésies, tremblements, convulsions épileptiformes, contractions musculaires involontaires, anomalies de la coordination, syncope, troubles de l'élocution¹

Des convulsions 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).

Fréquence indéterminée : syndrome sérotoninergique

Affections oculaires

Rare : vision floue, mydriase¹, myosis¹

Affections cardiaques

Peu fréquent : régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie)³

Rare : bradycardie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : dyspnée, dépression respiratoire.

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 rapporté.

Fréquence indéterminée : hoquet

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées

Fréquent : vomissements, constipation, sécheresse buccale

Peu fréquent : haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de lourdeur gastrique, sensation de ballonnement), diarrhée

Affections hépatobiliaires

Dans quelques cas isolés, une élévation des taux d'enzymes hépatiques a été rapportée pendant la période d'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : transpiration

Peu fréquent : démangeaisons, éruption cutanée, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : faiblesse motrice

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : troubles de la miction (difficultés à uriner et rétention urinaire)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue

Investigations

Rare : élévation de la tension artérielle

¹ 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.

² Des symptômes de sevrage, analogues à ceux survenant pendant l'arrêt d'un traitement par opiacés, peuvent survenir et incluent : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement observés à l'arrêt du traitement par tramadol incluent : crises de panique, crises d'anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et symptômes inhabituels au niveau du SNC (c.-à-d. confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation et paranoïa).

³ Les effets indésirables apparaissent principalement en cas d'administration par voie intraveineuse et chez les patients qui sont stressés physiquement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

En principe, en cas d'intoxication au tramadol, on peut s'attendre à la survenue de symptômes analogues à ceux causés par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes). Il s'agit en particulier des symptômes suivants : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, troubles de la conscience allant jusqu'au coma, convulsions et dépression respiratoire pouvant mener à un arrêt respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Les mesures générales d'urgence sont d'application. Maintenir les voies respiratoires ouvertes (inhalation !), maintenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote 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 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 : analgésiques, code ATC : NO2AXO2

Le tramadol, un analgésique à action centrale, est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs opioïdes mu, delta et kappa, présentant une affinité plus élevée pour le récepteur mu. D'autres mécanismes pourraient contribuer à l'effet analgésique, tels qu'un effet mono-aminergique par inhibition de la recapture synaptique de la noradrénaline et une augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol possède également des propriétés antitussives. Contrairement à la morphine, en cas d'administration de doses thérapeutiques, les effets de dépression respiratoire exercés par le tramadol sont à peine perceptibles. Ses effets sur la motilité gastro-intestinale (peu ou pas de constipation) et sur le système cardiovasculaire sont minimes aux doses thérapeutiques. 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 par voie entérale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des études cliniques incluant plus de 2 000 patients pédiatriques âgés de 0 (nouveau-né) à 17 ans. Les indications relatives au traitement de la douleur étudiées dans ces études comprenaient le traitement de douleurs post-opératoires (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.

À des doses allant jusqu' à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure au placebo, et supérieure ou égale au paracétamol, à la nalbuphine, à la péthidine ou à la morphine à faible dose. Les études menées à ce sujet ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil d'innocuité 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

Absorption

Après une administration orale, le tramadol est rapidement et presque totalement absorbé au niveau gastro-intestinal. L'effet de premier passage hépatique est négligeable (20 à 30 %).

Après une administration orale, le premier effet analgésique apparaît après 15 minutes et l'effet maximal est atteint après 1 à 2 heures. La durée d'action est de 6 à 8 heures.

Après administration orale, la biodisponibilité du tramadol n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture.

Distribution

Le tramadol se distribue de manière importante dans l'organisme et présente une affinité tissulaire élevée (foie, reins, rate, poumons, cerveau, etc.). Le taux de liaison aux protéines est de 20 %.

Biotransformation

Le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation et conjugaison des produits d'O-déméthylation à l'acide glucuronique.

Des études réalisées chez l'animal ont révélé que le métabolite M1 (O-déméthyltramadol) exerce un effet analgésique plus élevé (2 à 4 fois plus puissant) que la substance mère.

Étant donné que le tramadol et son métabolite M1 pharmacologiquement actif s'éliminent tant par voie métabolique que par voie rénale, la demi-vie d'élimination $t_{1/2}$ β s'allonge légèrement en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Cet allongement de la $t_{1/2}$ β reste également relativement faible si l'une des deux fonctions est normale.

L'inhibition d'un des deux types d'isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 impliquées dans la biotransformation du tramadol peut avoir un effet sur les concentrations plasmatiques de tramadol et de son métabolite actif.

À ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été mentionnée.

Élimination

Le tramadol s'élimine presque totalement par voie rénale, sous forme de tramadol inchangé (entre 10 et 30 %) et surtout sous forme de métabolites.

Chez des sujets sains, l'élimination se caractérise par une $t_{1/2}$ β d'environ 6 heures.

Chez les patients âgés, l'élimination est légèrement ralentie.

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique ou d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 5 ml/minutes), l'élimination se ralentit au point de justifier une adaptation de la dose.

L'excrétion biliaire est presque négligeable.

Après une administration IV (biodisponibilité = 100 %), la dose analgésique équivalente de tramadol par comparaison avec la morphine est de 1:10 (10 mg de morphine IV = 100 mg de tramadol IV).

Après une administration orale, ce rapport se modifie en raison de la biodisponibilité du tramadol (70 %) par rapport à celle de la morphine (20 à 25 %).

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-déméthyltramadol après l'administration d'une dose unique et de doses multiples par voie orale à des sujets âgés de 1 an à 16 ans étaient généralement semblables à ceux observés chez l'adulte lorsque la dose était ajustée au poids corporel, mais avec une variabilité inter-sujet plus élevée chez les enfants âgés de 8 ans ou moins.

Concernant les enfants de moins de 1 an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-déméthyltramadol ont été étudiés, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues d'études cliniques indiquent que la vitesse de formation de l'O-déméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, et les niveaux d'activité du CYP2D6, comme ceux 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 et une accumulation lentes de l'O-déméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après des administrations répétées par voie orale et parentérale de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez les rats et les chiens et après une administration par voie orale pendant 12 mois chez les chiens, les études hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucune preuve de l'existence de modifications liées au principe actif. Des événements indésirables ont été observés au niveau du système nerveux central uniquement après l'administration de fortes doses, qui étaient nettement plus élevées que la dose thérapeutique : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont toléré des doses orales de, respectivement, 20 mg/kg et 10 mg/kg de poids

corporel, et chez les chiens des doses rectales de 20 mg/kg de poids corporel, sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Des retards de croissance se traduisant par des anomalies de l'ossification et des retards de l'ouverture du vagin et des yeux, ont été observés chez la descendance. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été altérée.

Chez le lapin, des effets maternotoxiques ont été rapportés à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg, ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance.

Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont quant à elles montré aucun effet de ce type. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été menées chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbate de potassium, éthanol 96 %, propylène glycol, saccharose, polysorbate 80, huile essentielle de menthe poivrée, eau purifiée q.s. ad 1 ml.

6.2 Incompatibilités

Aucune donnée disponible.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament avant l'ouverture (c.-à-d. avant la première utilisation), dans son emballage d'origine : 3 ans (voir la date de péremption sur l'emballage).

Durée de conservation du médicament après ouverture de l'emballage extérieur : jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'emballage.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon compte-gouttes de 10 ml et 30 ml de solution.

Flacon en verre brun (type III) contenant 10 ml et 30 ml de solution, muni d'un compte-gouttes en polyéthylène et d'un bouchon à visser en PP.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

BE279325

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

Date de première autorisation : 09 janvier 2006
Date de dernier renouvellement : 15 juin 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2023