

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAMADIS 50 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol 50,00 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte (à partir de 15 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie d'administration :

Voie orale

Posologie

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

Ce médicament ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par ce médicament est nécessaire, 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.

Douleurs aiguës :

La dose d'attaque est de 100 mg (2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Douleurs chroniques :

La dose d'attaque est de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

Populations pédiatriques :

TRAMADIS 50 mg, gélule ne convient pas aux enfants de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

Patients âgés

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Chez ces patients, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée en fonction des besoins du patient.

4.3. Contre-indications

TRAMADIS est contre-indiqué :

- ☐ En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- ☐ Lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes ;
- ☐ Chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène (voir rubrique 4.5) ;
- ☐ En cas d'insuffisance respiratoire sévère ;
- ☐ chez l'enfant de moins de 15 ans ;
- ☐ En cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4) ;
- ☐ Dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- ☐ pendant la grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

TRAMADIS doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendant aux opioïdes, chez les patients prédisposés aux convulsions ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, un état de choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.

L'utilisation concomitante de TRAMADIS et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une détresse respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire TRAMADIS en même temps que des médicaments sédatifs est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.

Une tolérance et une dépendance physique et psychique peuvent survenir, particulièrement après une utilisation au long cours. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (voir rubrique 4.2). Des cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (voir rubrique 4.8). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.

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

Une attention particulière devra être portée lors du traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou traités par dépresseurs centraux (voir rubrique 4.5), ou si la dose recommandée est largement dépassée (voir rubrique 4.9) : un risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.

L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazépine sont déconseillés (voir rubrique 4.5).

La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg de chlorhydrate de tramadol). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épiléptogène (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

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 %

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.

Précautions d'emploi

Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (voir rubrique 5.3).

Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le sujet âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.

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

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

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique

Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

L'utilisation concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

L'interruption des produits sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

D'autres médicaments, 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).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, les fluoroquinolones, le tramadol.

Médicaments sédatifs, notamment benzodiazépines ou médicaments apparentés

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ IMAO irréversibles (iproniazide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement par tramadol, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du tramadol et le début de l'IMAO.

Associations déconseillées

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Carbamazépine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.

L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.

+ IMAO A réversibles y compris linézolide et bleu de méthylène

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Morphiniques antagonistes partiels

Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Naltrexone

Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamine K

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

Risque accru de convulsions.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Benzodiazépines et apparentés

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ IMAO B

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.

+ Venlafaxine

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.

+ Bupropion

Augmentation des concentrations plasmatiques du tramadol par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. De plus, risque de convulsions par addition des effets des deux médicaments.

+ Ondansétron

Diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. TRAMADIS 50 mg, gélule ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage 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 études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité.

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

Même pris en respectant les recommandations, TRAMADIS peut entraîner des effets à type de somnolence, vision floue, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit :

- ☐ Très fréquent : $\geq 1/10$.
- ☐ Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$.
- ☐ Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$.
- ☐ Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$.
- ☐ Très rare : $< 1/10\ 000$.
- ☐ Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Affections du système immunitaire :

- ☐ Rare : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

Affections psychiatriques :

- ☐ Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de TRAMADIS différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer 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 cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).

Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage. Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections du système nerveux :

- ☐ Très fréquent : vertiges.
- ☐ Fréquent : céphalées, somnolence.
- ☐ Rare : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.

Des convulsions sont survenues principalement après 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 : pertes de connaissance.

Affections du métabolisme et de la nutrition :

- ☐ Rare : modification de l'appétit.
- ☐ Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections visuelles :

- ☐ Rare : myosis, vision floue, mydriase.

Affections cardiaques :

- ☐ Peu fréquent : effets sur la 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.

Affections vasculaires :

- ☐ Peu fréquent : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- ☐ Rare : dépression respiratoire, dyspnée.

Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (voir rubrique 4.5).

L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Affections gastro-intestinales

- ☐ Très fréquent : nausées.
- ☐ Fréquent : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
- ☐ Peu fréquent : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Affections hépato-biliaires

- ☐ Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.

Affections cutanés et des tissus sous-cutanés

☐ Fréquent : hyperhidrose.

☐ Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

Affections musculosquelettiques et systémiques

☐ Rare : faiblesse musculaire.

Affections urinaires et rénales

☐ Rare : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections générales et anomalies au site d'administration

☐ Fréquent : asthénie.

Investigations

☐ Rare : augmentation de la pression artérielle

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 le système national de déclaration : CNPV(Centre National de Pharmacovigilance).

4.9. Surdosage

Symptômes

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. 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

Prendre les mesures d'urgences générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de 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 par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut-être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au TRAMADIS à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques, code ATC : N02AX02.

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques 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'augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet déprimeur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Population pédiatrique

Les effets d'une administration orale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 patients dans la population pédiatrique (du nouveau-né à l'âge de 17 ans). Les indications étudiées au cours de ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicales (principalement abdominales), des douleurs d'extractions dentaires chirurgicales, ou suite à des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres situations douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

A des posologies allant jusqu'à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Ces essais ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de tolérance 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

Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.

Après administration orale, répétée toutes les 6 heures, de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %.

Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml (C_{max}) et est atteint après environ 2 h (t_{max}).

La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 %, et le volume de distribution est important (3 à 4 l/kg). Le tramadol traverse la barrière placentaire et passe en très faible quantité dans le lait maternel (environ 0,1 % de la dose maternelle administrée).

La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 h chez le volontaire sain; 90 % du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie; un des métabolites déméthylés possède un effet analgésique; sa demi-vie est du même ordre que celle du tramadol.

L'inhibition de l'un ou des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs.

Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.

La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient ; chez le sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie est légèrement augmentée.

Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine; la demi-vie est en moyenne de 12 heures.

Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples à des patients âgés de 1 à 16 ans sont généralement similaires à ceux observés chez l'adulte après ajustement de la dose au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée chez les patients âgés de 8 ans et moins.

Concernant les enfants âgés 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 pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, alors que les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte ne seraient atteints qu'à l'âge de 1 an environ. En outre, l'immaturation des systèmes de glucuronidation et de la fonction rénale peuvent entraîner une élimination lente et l'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, aucun changement lié au principe actif n'a été observé sur les paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques. Des effets neurologiques centraux ont été observés uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20 mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, 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 pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérigène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites 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, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires 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

Carboxyméthylamidon sodique, Cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est sous forme de gélule en blister en PVC/Alu emballés dans des boîtes de 10.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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 ET FABRICANT

Les Laboratoires MédiS.
Route de Tunis - KM 7 - BP 206 8000 Nabeul - Tunisie
Tel : +216 72 235 006 / Fax : +216 72 235 016

E-mail : contact@labomedis.com

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

9233282

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

Première autorisation : 10/05/2004

Premier renouvellement : 10/05/2009

Deuxième renouvellement : 10/05/2014

Troisième renouvellement : 10/05/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I/Tableau A