



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAMADOL CRISTERS LP 150 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol150
mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à sévères.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.

La dose antalgique efficace la plus faible doit généralement être choisie. Une dose quotidienne de 400 mg de chlorhydrate de tramadol ne doit pas être dépassée sauf circonstances cliniques particulières.

Sauf prescription contraire, TRAMADOL CRISTERS LP devra être administré comme suit :

Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans

La dose initiale habituelle est de 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour, matin et soir. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être portée à 150 mg ou 200 mg de chlorhydrate de tramadol, deux fois par jour (voir rubrique 5.1.).

TRAMADOL CRISTERS LP 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 TRAMADOL CRISTERS LP 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.

Population pédiatrique

TRAMADOL CRISTERS LP n'est pas approprié au traitement des enfants âgés de moins de 12 ans.

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 des patients.

Patients avec insuffisance rénale, sous dialyse et atteinte hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'intervalle posologique devra être allongé en fonction des besoins des patients. En cas d'insuffisance rénale sévère et/ou hépatique sévère, les comprimés à libération prolongée de TRAMADOL CRISTERS LP ne sont pas recommandés.

Mode d'administration

Les comprimés ne devront pas être fractionnés ou mâchés et devront être pris entiers avec une quantité suffisante de boisson indépendamment des repas.

4.3. Contre-indications

TRAMADOL CRISTERS LP 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 les 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 (voir rubrique 4.5),
- chez les patients épileptiques non correctement contrôlés par un traitement,
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

TRAMADOL CRISTERS LP devra être utilisé uniquement avec une prudence particulière chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients présentant un traumatisme crânien, un choc, une altération de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Chez les patients sensibles aux opioïdes, le produit ne devra être utilisé qu'avec prudence.

L'utilisation concomitante de tramadol 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 du tramadol 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. A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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 pouvant être exclu dans ces 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.

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). 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.

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.

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

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

Le tramadol n'est pas approprié 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 de la morphine.

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.

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.

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

Ne pas associer TRAMADOL CRISTERS LP aux inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3).

Lors de l'utilisation de la péthidine durant les 14 jours qui suivent l'arrêt des IMAO, des interactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été observées : effet sur le système nerveux central et les fonctions respiratoire et cardio-vasculaire.

Ces interactions ne peuvent pas être exclues lors de l'utilisation des IMAO et du TRAMADOL CRISTERS LP.

L'administration concomitante de TRAMADOL CRISTERS LP avec d'autres dépresseurs centraux, y compris l'alcool, peut potentialiser les effets sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8).

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 déprimeur additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

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.

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

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épiléptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épiléptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine et le tétrahydrocannabinol).

L'utilisation concomitante du tramadol avec des 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 peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Prendre en compte l'association avec les dérivés de la coumarine (par exemple la warfarine) en raison de l'augmentation de l'INR et de l'apparition d'ecchymoses et de saignements importants rapportées chez certains patients.

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).

Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou post-opératoire de l'anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT₃ l'ondansétron a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients traités pour des douleurs post-opératoires.

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. Aucun effet tératogène n'a 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. TRAMADOL CRISTERS LP 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.

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

Même pris en respectant les recommandations, TRAMADOL CRISTERS LP peut entraîner des effets à type de somnolence, 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 fréquents : $\geq 1/10$.

Fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$.

Peu fréquents : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$.

Rares : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$.

Très rares : $< 1/10\ 000$.

Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles.

Troubles du système immunitaire

Rares : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, ?dème de Quincke) et anaphylaxie.

Troubles cardiaques

Peu fréquents : 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.

Rares : bradycardie.

Investigations

Rares : augmentation de la pression artérielle.

Troubles vasculaires

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

Troubles du système nerveux

Très fréquents : vertiges.

Fréquents : céphalées, somnolence.

Rares : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, troubles de l'élocution.

Fréquence indéterminée : syndrome sérotoninergique.

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).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rares : modification de l'appétit.

Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Troubles psychiatriques

Rares : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de TRAMADOL CRISTERS LP 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).

Ceci inclut 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). Une dépendance peut apparaître.

Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels qu'agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

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

Troubles visuels

Rares : myosis, vision floue, mydriase.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Rares : 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'aucune relation de causalité n'ait été établie.

Fréquence indéterminée : hoquet.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents : nausées.

Fréquents : vomissements, constipation, sécheresse de la bouche.

Peu fréquents : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquents : hyperhidrose.

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

Troubles musculo-squelettiques

Rares : faiblesse musculaire.

Troubles hépato-biliaires

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

Troubles urinaires et rénaux

Rares : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux

Fréquents : asthénie

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement.social-sante.gouv.fr.

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. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

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 TRAMADOL CRISTERS LP 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, code ATC : N02AX02. Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur 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 la noradrénaline et l'augmentation de la libération de la 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 déresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale est également moins affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) 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

Plus de 90 % du tramadol est absorbé après administration orale.

La biodisponibilité absolue moyenne est approximativement de 70 %, indépendamment de la prise concomitante d'aliments. La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé est probablement due au faible effet de premier passage. L'effet de premier passage après administration orale est au maximum de 30 %.

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_d = 203 \pm 40$ litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Après administration de tramadol à libération prolongée 100 mg, la concentration plasmatique maximale C_{max} de 141 ± 40 ng/ml est atteinte au bout de 4,9 heures. Une C_{max} de 260 ± 62 ng/ml est atteinte 4,8 heures après l'administration de tramadol à libération prolongée 200 mg.

Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta. De très faibles quantités du principe actif et de son dérivé O-desméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1 % et 0,02 % de la dose administrée).

La demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment des modalités d'administration. Elle peut être prolongée d'un facteur d'environ 1,4 chez les patients âgés de

plus de 75 ans.

Chez l'homme, le tramadol est métabolisé principalement par une N- et une O-déméthylation et une conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-desméthyltramadol est actif sur le plan pharmacologique. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. Onze métabolites ont été retrouvés à ce jour dans les urines. Les expérimentations animales ont montré que l'O-desméthyltramadol est plus puissant que la molécule-mère d'un facteur de 2 à 4. Sa demi-vie $t_{1/2\beta}$ (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (extrêmes de 5,4 à 9,6 heures) et approximativement identique à 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 l'un de ses métabolites actifs.

Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement complètement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ heures (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (O-desméthyltramadol) ont été observées, avec dans un cas extrême des demi-vies d'élimination respectives de 22,3 heures et de 36 heures. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), les valeurs observées étaient respectivement de $11 \pm 3,2$ heures et de $16,9 \pm 3$ heures, avec dans un cas extrême des valeurs correspondantes de 19,5 heures et de 43,2 heures.

Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire à l'intérieur de l'intervalle posologique thérapeutique.

La relation entre les concentrations sériques et les effets analgésiques est dose-dépendante, mais varie considérablement dans certains cas isolés. Une concentration sérique de 100 à 300 ng/ml est habituellement efficace.

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'immaturité 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, les examens hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucun signe en faveur de modifications liées au principe actif. Des manifestations neurologiques centrales sont survenues 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 posologies de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et un accroissement de la mortalité néonatale. On a observé dans la descendance des retards de croissance sous forme d'anomalies de l'ossification et des retards à l'ouverture vaginale et oculaire.

La fertilité des animaux mâles et femelles n'a pas été altérée.

Chez le lapin, on a mis en évidence des effets toxiques chez les mères à partir de doses de 125 mg/kg et des anomalies squelettiques dans la descendance.

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

Noyau : Cellulose microcristalline, oxyde de polyéthylène, povidone K-30, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry orange 03F53885 [hypromellose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)].

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 30, 50, 60, 100 ou 150 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

CRISTERS

22 quai gallieni
92150 suresnes

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

- 34009 302 680 6 3 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 493 638 8 9 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 493 639 4 0 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 493 640 2 2 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 493 641 9 0 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes t (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 578 149 1 5 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 578 151 6 5 : 150 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.

Prescription limitée à 12 semaines.