ANSM - Mis à jour le : 19/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OROZAMUDOL 50 mg, comprimé orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol..... 50 mg

Quantité correspond à tramadol..... 43,92 mg

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 20 mg d'aspartame.

Chaque comprimé contient 5 mg d'arôme menthe d'extraits végétaux qui contient de la maltodextrine (glucose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Comprimé rond, blanc, bi-concave, gravé « T » sur une face et « 50 » sur l'autre face, au goût caractéristique de menthe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à intenses.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

La posologie à prescrire est généralement la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

Voie orale.

Douleurs aiguës :

La dose d'attaque est de 50-100 mg selon l'intensité de la douleur. Elle pourra être suivie par une dose de 50 ou 100 mg en respectant un intervalle d'au moins 4 heures. La durée du traitement doit être adaptée aux besoins cliniques. Une dose journalière totale de 400 mg ne doit

pas être dépassée sauf dans certaines circonstances cliniques exceptionnelles.

Douleurs chroniques :

La dose d'attaque est de 50 mg. La dose sera ensuite adaptée en fonction de l'intensité de la douleur. La dose d'attaque pourra être suivie si nécessaire par une dose de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures. Les doses recommandées sont données à titre indicatif. La posologie à prescrire est la dose antalgique la plus faible. Une dose journalière totale de 400 mg ne doit pas être dépassée sauf dans certaines circonstances cliniques exceptionnelles. La nécessité d'un traitement au long cours doit être évaluée régulièrement en raison de l'existence d'un risque d'apparition de symptômes liés au sevrage et d'une dépendance (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Enfants de moins de 12 ans

OROZAMUDOL ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été établies dans cette population.

Patients âgés :

Une adaptation de la posologie n'est généralement pas nécessaire chez les patients de moins de 75 ans sans signe clinique d'insuffisance hépatique ou rénal. Chez les patients de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Par conséquent, il peut être nécessaire d'allonger la fréquence d'administration selon les besoins du patient.

Insuffisance rénale / insuffisance hépatique :

L'élimination du tramadol est prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique. Chez ces patients, l'augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée avec prudence selon les besoins du patient. L'utilisation d'OROZAMUDOL 50 mg, comprimé orodispersible n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère.

Le tramadol étant éliminé très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, l'administration après dialyse pour maintenir l'analgésie n'est généralement pas nécessaire.

Mode d'administration

Le comprimé se délite rapidement dans la bouche et est ensuite avalé. Le comprimé peut également être dissous dans un demi-verre d'eau, remué et bu immédiatement, pendant ou en dehors des repas.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec OROZAMUDOL, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doit être convenue avec le patient, conformément aux recommandations relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt ou d'ajuster la posologie du traitement si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin du traitement par tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité connue au principe actif ou à un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intoxication aiguë ou d'un surdosage avec l'alcool, les hypnotiques, les antalgiques centraux, les opiacés ou les psychotropes.

Comme pour tout autre antalgique opiacé, le tramadol ne doit pas être administré chez des patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou dans les deux semaines qui ont

suivi leur arrêt. Il ne doit pas être administré en même temps que la nalbuphine, la buprénorphine ou la pentazocine (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients dont l'épilepsie n'est pas contrôlée.

Le tramadol ne doit pas être administré pendant l'allaitement si un traitement à long terme est nécessaire.

OROZAMUDOL 50 mg, comprimé orodispersible n'est pas adapté aux enfants de moins de 12 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risques encourus en cas d'utilisation concomitante de benzodiazépines ou de produits apparentés

L'utilisation concomitante d'OROZAMUDOL et de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines, ou des produits apparentés, peut engendrer sédation, détresse respiratoire, coma et décès. En raison de ces risques, limiter la prescription simultanée de benzodiazépines et d'opioïdes aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.

En cas de prescription concomitante de tramadol avec des opioïdes, prescrire les posologies efficaces les plus faibles pour une durée minimale du traitement. Les patients doivent être étroitement suivis afin d'identifier tout signe ou symptôme de détresse respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leur personnel soignant de ces symptômes (voir la rubrique 4.5).

Tolérance et trouble de l'usage d'opioïdes (abus et pharmacodépendance)

L'administration répétée d'opioïdes tels qu'OROZAMUDOL peut entraîner une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). L'utilisation répétée d'OROZAMUDOL peut induire un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). Plus la dose est élevée et plus la durée du traitement par opioïdes est prolongée, plus le risque de développer un TUO sera accru. L'abus ou le mésusage intentionnel d'OROZAMUDOL peuvent entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de problèmes de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par OROZAMUDOL et pendant toute la durée du traitement, les objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes du TUO. Si ces signes apparaissent, il est conseillé aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter les signes de consommation excessive de médicament (par ex. des demandes de renouvellement trop précoces). Cela inclut l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste en toxicomanie.

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

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

Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, a été rapporté chez des patients traités par le tramadol en association avec d'autres agents sérotoninergiques ou par le tramadol seul (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes. Le retrait des médicaments sérotoninergiques apporte généralement une amélioration rapide.

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'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 %

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 utilisées. 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.

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.

La prise d'alcool et l'administration simultanée de carbamazépine ne sont pas recommandées pendant le traitement.

Précautions particulières d'emploi

OROZAMUDOL doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un traumatisme crânien, une hypertension intracrânienne, une insuffisance hépatique et rénale, une altération de l'état de conscience et chez les patients susceptibles de présenter des convulsions ou un état de choc.

Des cas de convulsions ont été observés aux doses thérapeutiques et le risque peut augmenter à des doses dépassant la dose limite supérieure journalière usuelle. Les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités avec le tramadol qu'en cas de nécessité absolue. Le risque de convulsion peut être accru chez les patients traités à la fois avec du tramadol et des médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Aux doses thérapeutiques, OROZAMUDOL est peu susceptible d'induire une dépression respiratoire cliniquement pertinente. La prudence est toutefois de rigueur lors du traitement de patients atteints de dépression respiratoire ou d'hypersécrétion bronchique, ou sous traitement concomitant par des dépresseurs du système nerveux central (SNC).

Hyperalgésie

L'hyperalgésie peut être diagnostiquée si le patient sous traitement opioïde à long terme présente une augmentation de la douleur. Celle-ci peut être qualitativement et anatomiquement distincte de la douleur liée à la progression de la maladie ou d'un accès douloureux paroxystique, résultant de l'apparition d'une tolérance aux opioïdes. La douleur associée à l'hyperalgésie est généralement plus diffuse que la douleur préexistante et de qualité moins bien définie. Les symptômes d'hyperalgésie peuvent disparaître avec une réduction de la dose d'opioïdes.

Ce médicament contient 20 mg d'aspartam dans chaque comprimé orodispersible. L'aspartam est une source de phénylalanine qui peut être dangereuse pour les patients atteints de phénylcétonurie.

L'arôme menthe à base d'extraits végétaux contient de la maltodextrine (glucose). Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament (maladie rare).

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

Associations contre-indiquées

Des interactions mettant en jeu le pronostic vital et impliquant le système nerveux central ainsi que les centres respiratoires et cardiovasculaires (voir ci-dessous le risque de syndrome sérotoninergique) ont été décrites chez des patients traités par les inhibiteurs de la monoamine

oxydase dans les 14 jours précédant l'administration de péthidine (opioïde). La possibilité d'interactions semblables avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (dont les inhibiteurs sélectifs MAO A et B et le linézolide) et le tramadol ne peut être exclue.

L'association d'agoniste/antagoniste mixte (par exemple buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) et de tramadol n'est pas recommandée en raison de l'atténuation théoriquement possible de l'activité antalgique de l'agoniste pur dans ces conditions et de l'apparition possible d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en compte

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou des produits apparentés, augmente le risque de sédation, de détresse respiratoire, de coma et de décès en raison des effets additionnels dépresseurs sur le système nerveux central. Limiter le dosage et la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

L'usage thérapeutique concomitant de tramadol et de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de sérotonine 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).

L'administration concomitante d'OROZAMUDOL avec d'autres médicaments agissant par voie centrale (y compris les autres dérivés opioïdes, benzodiazépines, barbituriques, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, médicaments antihypertenseurs d'action centrale, baclofène et alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs sur le SNC y compris la dépression respiratoire. L'utilisation concomitante d'OROZAMUDOL avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une l'hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès.

L'administration simultanée de carbamazépine diminue de manière importante les concentrations sériques du tramadol pouvant entraîner une baisse de l'effet antalgique et une diminution de sa durée d'action.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs), des inhibiteurs de la recapture de sérotonine-noradrénaline, des antidépresseurs tricycliques (TCAs), des anti-psychotiques et d'autres médicaments diminuant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol) (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Des cas isolés d'interactions avec les anticoagulants coumariniques ont été observés montrant une augmentation de la valeur de l'INR. La mise en place d'un traitement par tramadol chez les patients traités par anticoagulants doit par conséquent être effectuée avec prudence.

Dans un nombre limité d'études, l'utilisation de l'antiémétique antagoniste 5-HT3 ondansétron en pré ou post-opératoire, a accru le besoin en tramadol chez les patients ayant des douleurs post-opératoires.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'homme, il n'y a pas suffisamment de données permettant d'évaluer l'effet malformatif du tramadol pendant le premier trimestre de la grossesse. Les études conduites chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène mais à fortes doses une foetotoxicité due à une maternotoxicité est apparue (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

Le tramadol traverse la barrière placentaire, et comme les autres analgésiques opioïdes, un traitement chronique par tramadol pendant le troisième trimestre de grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. A la fin de la grossesse, de fortes doses même pour un traitement très court peuvent entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. En l'absence de données suffisamment pertinentes sur l'innocuité du tramadol pendant la grossesse, OROZAMUDOL ne doit pas être prescrit pendant la grossesse.

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.

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

OROZAMUDOL peut être responsable d'une somnolence et cet effet peut être augmenté en cas d'absorption concomitante de boissons alcoolisées ou de médicaments dépresseurs du système nerveux central. S'ils ressentent cet effet, les patients doivent être avertis qu'ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-après présente les effets indésirables possibles du tramadol, classés par système-organe et par fréquence.

Fréquence :

Très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100 à 1/10) ; peu fréquent (?1/1000 à 1/100) ; rare (? 1/10000 à 1/1000) ; très rare (1/10000) ; indéterminée (ne peut être estimée des données disponibles).

Tableau des effets indésirables :

Système	Fréquence	Effets indésirables
Troubles immunitaires	**Rare**	- réactions allergiques (par exemple dyspnée, bronchospasmes, sibilances, œdème angioneurotique) et anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	**Rare**	- modifications de l'appétit.
	Indéterminée	- hypoglycémie, hyponatrémie.

Troubles Psychiatriques	**Rare**	Ils sont variables d'un individu à l'autre, en intensité et en nature (voir commentaires ci-dessous) : - modifications de l'humeur (par exemple exaltation, dysphorie) - modifications de l'activité (par exemple diminution, augmentation) - modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple prise de décision, troubles de la perception) - hallucinations - confusion - troubles du sommeil - cauchemars - dépendance
Troubles du système nerveux	**Très fréquents**	- sensations vertigineuses
	Fréquents	- céphalées - somnolence
	Rare	- convulsions épileptiformes (voir commentaires ci-dessous) - paresthésies - tremblements - vertiges
	Très rares (y compris cas isolés)	
	Indéterminée	- syndrome sérotoninergique
Troubles oculaires	**Rare**	- troubles visuels
Troubles cardiaques	**Peu Fréquents**	- troubles cardiovasculaires (par exemple palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique, collapsus cardiovasculaire). Ces effets apparaissent plus particulièrement lors d'administration intraveineuse et chez des patients soumis à un stress physique.
	Rare	- bradycardie, augmentation de la pression artérielle
Troubles vasculaires	**Très rares (y compris cas isolés)**	- bouffées vasomotrices
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	**Très rares (y compris cas isolés)**	- aggravation d'un asthme, dépression respiratoire (voir commentaires ci-dessous)
	Indéterminée	- hoquet

Troubles gastro-intestinaux	**Très fréquents**	- vomissement, nausées
	Fréquents	- constipation, sécheresse de la bouche
	Peu Fréquents	- régurgitation, irritations gastro-intestinales (sensation de pesanteur gastrique, flatulence)
Troubles hépato-biliaires	**Très rares (y compris cas isolés)**	- augmentations des taux d'enzymes hépatiques (quelques cas isolés ont été rapportés)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	**Fréquents**	- sueurs
	Peu Fréquents	- réactions cutanées (par exemple prurit, rash, urticaire)
Troubles musculo squelettiques, conjonctifs et osseux	**Rare**	- faiblesse motrice
Troubles urinaires et rénaux	**Rare**	- troubles de la miction (rétention urinaire et dysurie)
Troubles généraux	**Fréquents**	- fatigue

Des effets indésirables psychiques peuvent apparaître après administration de tramadol, variables d'un individu à l'autre, en intensité et en nature (en fonction de la réactivité personnelle et de la durée du traitement). Il s'agit notamment de modifications de l'humeur (en général exaltation, occasionnellement dysphorie), de modifications de l'activité (en général diminution et occasionnellement augmentation) et de modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple capacité décisionnelle, troubles de la perception), hallucinations, confusion, troubles du sommeil et cauchemars.

Pharmacodépendance

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

Des symptômes de sevrage peuvent survenir et sont similaires à ceux du sevrage en opiacés comme l'agitation, l'anxiété, la nervosité, l'insomnie, l'hyperkinésie, les tremblements et les symptômes gastro- intestinaux.

Les convulsions épileptiformes sont rares et apparaissent principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après traitement concomitant avec des médicaments diminuant le seuil épileptogène ou induisant eux-mêmes des convulsions cérébrales (par exemple antidépresseurs ou anti-psychotiques, voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

L'aggravation d'un asthme a aussi été rapportée, cependant une relation causale n'a pas été établie. Une dépression respiratoire a été rapportée. Une dépression respiratoire peut survenir

lorsque les doses recommandées sont largement dépassées et en cas d'association avec d'autres dépresseurs centraux (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les symptômes du surdosage sont ceux typiquement observés avec d'autres analgésiques opiacés, et sont myosis, vomissements, hypotension, collapsus cardiovasculaire, sédation et coma, crise épileptique et dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Les premiers gestes thérapeutiques seront le maintien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire; la naloxone doit être utilisée pour traiter la dépression respiratoire; le diazépam peut être utilisé en cas de convulsions. L'administration de naloxone peut augmenter le risque de convulsions. L'administration de benzodiazépines (en IV) est à envisager chez des patients présentant des convulsions.

Le tramadol est peu hémodialysable ou hémofiltrable. En conséquence, le traitement des intoxications aiguës au OROZAMUDOL par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique, autres opioïdes, code ATC : N02AX02.

Mécanisme d'action

Le tramadol est un antalgique d'action centrale. C'est un agoniste pur non sélectif des récepteurs opioïdes mu, delta et kappa, avec une plus grande affinité pour les récepteurs mu. D'autres mécanismes contribuent à l'action analgésique du produit : l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a également une activité antitussive. Contrairement à la morphine, le tramadol n'induit pas de dépression respiratoire aux doses analgésiques recommandées. Les effets du tramadol sur le système cardiovasculaire sont comparativement faibles. La puissance du tramadol est estimée comme étant de 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Population pédiatrique

Les effets d'une administration entérale 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 analgésique 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

Absorption

Après administration orale, le tramadol est presque complètement absorbé. La biodisponibilité moyenne absolue est d'environ 70 %, après administration d'une dose unique et d'environ 90% à l'état d'équilibre.

Après administration orale d'une dose unique de 100 mg de tramadol à des volontaires sains, des concentrations plasmatiques sont mesurables au bout d'environ 15-45 minutes avec un Cmax moyen de 280 à 308 ng /ml et un Tmax de 1,6 à 2 heures.

Dans une étude spécifique comparant les comprimés orodispersibles et les gélules à libération immédiate, après administration d'une dose unique de 50 mg de Orozamudol, chez des volontaires sains, une ASC moyenne de 1102 ± 357 ng.h/ml, une Cmax moyenne de 141 ± 39 ng/ml et un Tmax moyen de 1,5 heures sont observés. La bioéquivalence avec les gélules de 50 mg à libération immédiate (ASC 1008 ± 285 ng.h/ml, Cmax 139 ±37 ng/ml, Tmax 1,5 heures) est ainsi démontrée.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20 %. Elle est indépendante de la concentration plasmatique du médicament dans l'intervalle des doses thérapeutiques.

Le tramadol passe la barrière hémato-encéphalique et le placenta. On retrouve de très petites quantités de tramadol ainsi que de son dérivé O-déméthylé dans le lait maternel (respectivement 0,1% et 0,02% de la dose administrée).

Le tramadol a une forte affinité tissulaire avec un volume apparent de distribution de 3 à 4 l/kg.

Biotransformation

Le tramadol est métabolisé par une isoenzyme du cytochrome P450 la CYP2D6. Il est métabolisé en plusieurs métabolites principalement par N- et O-déméthylations. Le O-desméthyltramadol semble être le métabolite le plus actif sur le plan pharmacologique, montrant une activité analgésique chez les rongeurs. Il est 2 à 4 fois plus actif que le tramadol.

Comme l'homme excrète un pourcentage plus élevé de tramadol non métabolisé que les animaux, la contribution de ce métabolite à l'activité antalgique doit être probablement moins importante chez l'homme que chez les animaux. Chez l'homme, la concentration plasmatique de ce métabolite représente environ 25% de celle du tramadol inchangé.

L'inhibition de l'un ou des deux isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 du cytochrome P450, intervenant dans le métabolisme du tramadol, pourrait modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs. Les conséquences cliniques de telles interactions ne sont pas connues.

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.

Élimination

Pour le tramadol, la demi-vie d'élimination terminale (t1/2β) est de 6,0 ± 1,5 heures chez les jeunes volontaires. Pour le O-desméthyltramadol, t1/2β (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (5,4 – 9,6 heures).

Après administration de tramadol marqué au C14, environ 90 % sont excrétés par voie rénale et les 10% restants sont éliminés dans les fèces.

La pharmacocinétique du tramadol est peu modifiée avec l’âge chez les volontaires de moins de 75 ans. Chez les volontaires âgés de plus de 75 ans, le t1/2β est de 7,0 ± 1,6 heures après administration orale.

Comme le tramadol est éliminé à la fois de manière métabolique et par voie rénale, la demi-vie terminale t½β peut être prolongée en cas d’insuffisance hépatique ou rénale. Cependant, l’augmentation de la valeur du t½? est relativement faible si au moins l’un de ces organes fonctionne correctement. Chez les patients présentant une cirrhose du foie, la demi-vie d'élimination t½β du tramadol est de 13,3 ± 4,9 heures, et chez les insuffisants rénaux (clairance de créatinine ≤ 5 ml/min) elle est de 11,0 ± 3,2 heures.

Linéarité/non-linéarité

Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

La relation PK/PD est dose-dépendante, mais peut varier considérablement. Une concentration plasmatique de 100-300 ng/ml est généralement 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

Des études de toxicité à doses unique et répétées (chez les rongeurs et les chiens) ont montré qu’une toxicité (hépatotoxicité) apparaît uniquement après une exposition au tramadol 10 fois supérieure à celle attendue chez l’homme. Les symptômes de toxicité sont typiques des opiacés et sont : agitation, ataxie, vomissements, tremblements, dyspnée et convulsions.

L’exposition au tramadol (> à celle attendue chez l’homme) au cours d'études de toxicité couvrant toute la vie chez les rongeurs n’a montré aucun risque carcinogène, et les tests de mutagénicité in-vitro et in-vivo se sont avérés négatifs.

Aucun effet tératogène n'a été observé au cours des études chez l’animal (rat et lapin, avec des doses de tramadol jusqu’à 7 fois supérieures aux doses utilisées chez l'homme). Des effets embryotoxiques faibles (retards d'ossification) ont été observés au cours de ces études. Aucun effet sur la fertilité et le développement des descendants n'a été observé au cours de ces études.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethylcellulose, copovidone, dioxyde de silice, mannitol (E421), crospovidone, aspartam (E951), arôme menthe d’extraits végétaux, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l’emballage d’origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC).

Boîtes de 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

VIATRIS MEDICAL

1 BIS PLACE DE LA DEFENSE – TOUR TRINITY

92400 COURBEVOIE

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

- 34009 366 512 5 8 : 10 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)
- 34009 366 513 1 9 : 20 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)
- 34009 366 514 8 7 : 28 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)

- 34009 366 515 4 8 : 30 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)
- 34009 566 000 8 3 : 40 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)
- 34009 566 001 4 4 : 50 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)
- 34009 566 002 0 5 : 56 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)
- 34009 556 003 7 3 : 60 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)
- 34009 566 004 3 4 : 100 comprimés orodispersibles sous plaquettes (Alu-PA/Alu/PVC)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.