ANSM - Mis à jour le : 09/07/2026

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**TAKADOL 100 mg, comprimé effervescent sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol..... 100 mg

Pour un comprimé effervescent sécable.

Excipients à effet notoire : aspartam, lactose et sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

### 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 posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

Ce médicament contenant 100 mg de tramadol est indiqué en premier lieu dans les douleurs intenses. En cas de douleurs moins intenses, il est recommandé de prendre 50 mg de tramadol, soit un demi-comprimé.

**Douleurs aiguës :**

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

**Douleurs chroniques :**

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

*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.

*Population pédiatrique*

TAKADOL est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

**Mode d'administration**

Dissoudre le comprimé effervescent dans un verre d'eau.

*Objectifs du traitement et de son arrêt*

Avant l'instauration du traitement avec TAKADOL, 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**

TAKADOL 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 irréversibles (voir rubrique 4.5) ;
- chez les patients qui sont traités simultanément avec de l'oxybate de sodium (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 ;
- en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam. Ce médicament contient 20 mg d'aspartam par comprimé.

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**

TAKADOL doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants 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.

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.

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.

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

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

Avant l'instauration du traitement par TAKADOL 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.

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

**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.

L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazepine 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). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (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.

**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 exemple, douleur abdominale sévère, nausées et vomissements, hypotension artérielle, fatigue extrême, diminution de l'appétit et perte de poids.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

**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 patient âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.

Ce médicament contient 428 mg de sodium par unité de prise, ce qui équivaut à environ 21% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. La posologie maximale quotidienne de ce médicament est équivalente à 86% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS pour le sodium. TAKADOL contient une teneur élevée en sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

**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 tetrahydrocannabinol).

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, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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, le tramadol.

**Médicaments sédatifs**

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 de TAKADOL avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès.

**Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

**+ IMAO irréversibles (par exemple phenelzine, iproniazide)**

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

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

**+ Oxybate de sodium**

Majoration de la dépression centrale.

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

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

**Associations déconseillées**

**+ Agonistes-antagonistes morphiniques (par exemple 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.

**+ 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.

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

**+ 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.

**+ Cinacalcet**

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

**+ Duloxétine**

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

**+ Fluoxétine**

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

Diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

**+ IMAO- A réversibles y compris oxazolidinones et bleu de méthylène (par exemple linézolide, moclobémide)**

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 (par exemple nalméfène, naltrexone)**

Risque de diminution de l'effet antalgique.

**+ Paroxétine**

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

Diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

**+ Quinidine**

Diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

**+ Terbinafine**

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

**+ Antivitamine K (par exemple warfarine)**

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**

**+ Anticoagulants oraux (par exemple apixaban, dabigatran, fluindione)**

Augmentation du risque hémorragique. Une surveillance particulière est à prendre en compte chez le sujet âgé.

**+ Autres analgésiques morphiniques agonistes**

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

**+ Antitussifs morphine-like et antitussifs morphiniques vrais (par exemple dextrometorphane, codéine, ethylmorphine)**

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

**+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène**

Risque accru de convulsions.

**+ Autres médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique**

Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association de ces médicaments.

**+ 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 (par exemple bromazépam, diazepam, midazolam, oxazepam, zolpidem, zopiclone)**

Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

**+ Barbituriques (par exemple primidone, phenobarbital, thiopental)**

Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

**+ IMAO-B (par exemple rasagiline, safinamide, selegiline)**

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

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

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

**+ Médicaments atropiniques (par exemple amitriptyline, atropine, chlorpromazine, clomipramine, clozapine, disopyramide, imipramine, metopimazine, nefopam, pheniramine)**

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

**+ 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.

**+ Venlafaxine**

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

### 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. TAKADOL 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, TAKADOL 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 fréquents : ? 1/10.
- Fréquents : ? 1/100 à 1/10.
- Peu fréquents : ? 1/1 000 à 1/100.
- Rares : ? 1/10 000 à 1/1 000.
- Très rares : 1/10 000.
- Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

**Affections du système immunitaire**

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

**Affections psychiatriques**

*Rares* : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de TAKADOL 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 fréquents* : vertiges.

*Fréquents* : céphalées, somnolence.

*Rares* : 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* : syndrome sérotoninergique, pertes de connaissance.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

*Rare* : modification de l'appétit.

*Fréquence indéterminée* : hypoglycémie.

**Affections oculaires**

*Rares* : myosis, vision floue, mydriase.

**Affections 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.

**Affections vasculaires**

*Peu fréquents* : 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**

*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'une relation de causalité n'ait pas été établie.

*Fréquence indéterminée* : hoquet.

**Affections gastro-intestinales**

*Très fréquents* : nausées.

*Fréquents* : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.

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

**Affections hépatobiliaires**

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

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

*Fréquents* : hyperhidrose.

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

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

*Rares* : faiblesse musculaire.

**Affections du rein et des voies urinaires**

*Rares* : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

*Fréquents* : asthénie.

**Investigations**

*Rares* : augmentation de la pression artérielle

Pharmacodépendance

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

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

**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'urgence 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 à TAKADOL 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, ?, et ? 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 dépresseur 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.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption**

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 (Cmax) et est atteint après environ 2 h (tmax).

**Distribution**

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).

**Biotransformation - Élimination**

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 fécès.

**Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières**

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.

**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 cancérogène 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

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sulfate de sodium anhydre, lactose monohydraté, macrogol 6000, carbonate de sodium anhydre, cyclamate de sodium, povidone K25, aspartam, arôme naturel d’orange (préparations aromatisantes, substances aromatisantes naturelles, maltodextrine (maïs), gomme arabique, acide citrique monohydraté, butylhydroxyanisole), émulsion de siméticone (poly(diméthyl-siloxane), silice colloïdale anhydre, méthylcellulose, acide sorbique, eau purifiée).

Traces de stéarate de magnésium (agent de lubrification).

### 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

30 comprimés en tubes (Polypropylène) avec bouchon (PE) contenant une cartouche déshydratante (gel de silice).

### 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

**ARROW GENERIQUES**

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

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

- 34009 355 316 5 0 : 30 comprimés en tubes (Polypropylène).

**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.