ANSM - Mis à jour le : 17/10/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAMADOL ZENTIVA LP 50 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif : Chlorhydrate de tramadol.

Un comprimé à libération prolongée contient 50 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé à libération prolongée contient 2,5 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé pelliculé rond, biconvexe, de couleur jaune pâle, présentant le logo du fabricant sur l'une des faces, et la mention « T0 » sur l'autre face.

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 tramadol ne doit pas être dépassée sauf circonstances cliniques particulières.

Sauf prescription contraire, TRAMADOL ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 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 ZENTIVA 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.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec TRAMADOL ZENTIVA LP, 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

TRAMADOL ZENTIVA 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 contrôlés par un traitement,

- dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

TRAMADOL ZENTIVA LP devra être utilisé uniquement avec une prudence particulière chez les patients dépendant des 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, TRAMADOL ZENTIVA LP, ne devra être utilisé qu'avec prudence.

L'utilisation concomitante de TRAMADOL ZENTIVA LP 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 TRAMADOL ZENTIVA LP en même temps que des médicaments sédatifs est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée d'association de ces traitements 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 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 sérotoninergigue 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.

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

L'administration répétée d'opioïdes tels que TRAMADOL ZENTIVA LP peut entraîner une accoutumance, une dépendance physique et psychologique et un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). L'utilisation répétée de TRAMADOL ZENTIVA LP 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 TRAMADOL ZENTIVA LP 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 TRAMADOL ZENTIVA LP 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.

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.

Les comprimés à libération prolongée de TRAMADOL ZENTIVA LP contiennent du lactose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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 ZENTIVA 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 de TRAMADOL ZENTIVA LP.

Médicaments à action centrale / à effet dépresseur du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool et les médicaments stupéfiants à effet dépresseur du SNC

L'utilisation concomitante de TRAMADOL ZENTIVA LP avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres médicaments à effet dépresseur respiratoire ou du SNC (par exemple les autres opioïdes, antitussifs ou traitements de substitution, barbituriques, antipsychotiques, antihistaminiques H1, alcool) augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur cumulatif sur le système nerveux central (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, si TRAMADOL ZENTIVA LP est prescrit en même temps que des médicaments à effet dépresseur respiratoire ou sur le SNC, la dose efficace la plus faible doit être utilisée, et la durée du traitement concomitant doit être aussi courte que possible.

L’utilisation concomitante de TRAMADOL ZENTIVA LP avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès.

Médicaments anticholinergiques

L'administration concomitante de TRAMADOL ZENTIVA LP avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, myorelaxants, médicaments antiparkinsoniens) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

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 épileptogène 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 épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine et le tetrahydrocannabinol).

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 entrainer 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’ondansetron, 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 ZENTIVA 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 entrainer 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, TRAMADOL ZENTIVA 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 : ? 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 : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles.

Troubles du système immunitaire

- *Rares :* réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème 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 rubrique 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 ZENTIVA 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 que 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 :* constipation, sécheresse de la bouche, vomissements

- *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

Pharmacodépendance

L’utilisation répétée de TRAMADOL ZENTIVA LP 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 et au décès.

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 d'effet dépresseur respiratoire dû au tramadol 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 ZENTIVA 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 k, 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 dépresseur 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 dizième) à 1/6 (un sizième) 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 ZENTIVA LP 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 ($V_{d.}\beta$ = 203 ± 40 litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Après administration de 100 mg de TRAMADOL ZENTIVA LP, la concentration plasmatique maximale Cmax de 141 ± 40 ng/ml est atteinte au bout de 4,9 heures. Une Cmax de 260 ± 62 ng/ml est atteinte 4,8 heures après l'administration de TRAMADOL ZENTIVA LP 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 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 ± 4,9 heures (tramadol) et de 18,5 ± 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 ± 3,2 heures et de 16,9 ± 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 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 liées 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, hypromellose 100 000 mPa's, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage :

Hypromellose 6 mPa's, lactose monohydraté, macrogol 6000, propylèneglycol, talc, dioxyde de titane (E 171), dioxyde de fer jaune (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

Plaquettes Polypropylène/Aluminium ou PVC-PVDC/Aluminium.

Boites de 10, 20, 30, 50, 60, 100 ou 150 (15x10) comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Plaquettes prédécoupées unitaires Polypropylène/Aluminium ou PVC-PVDC/Aluminium.

Boites de 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1 ou 150x1(15x(10x1)) comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

LABORATOIRES GRÜNENTHAL

TOUR PACIFIC

11-13 COURS VALMY

92800 PUTEAUX

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

- 34009 382 261 3 3 : 10x1 comprimés sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC-PVDC/Aluminium)

- 34009 382 263 6 2 : 20x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC-PVDC/Aluminium)

- 34009 382 264 2 3 : 30x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC-PVDC/Aluminium)

- 34009 382 265 9 1 : 50x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC-PVDC/Aluminium)

- 34009 382 266 5 2 : 60x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC-PVDC/Aluminium)

- 34009 382 267 1 3 : 100x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC-PVDC/Aluminium)

- 34009 382 268 8 1 : 10x1 comprimés sous plaquette prédécoupée unitaire (Polypropylène/Aluminium)

- 34009 382 269 4 2 : 20x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Polypropylène/Aluminium)

- 34009 382 270 2 4 : 30x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Polypropylène/Aluminium)

- 34009 382 271 9 2 : 50x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Polypropylène/Aluminium)

- 34009 382 272 5 3 : 60x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Polypropylène/Aluminium)

- 34009 382 273 1 4 : 100x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Polypropylène/Aluminium)

- 34009 571 543 6 3 : 150x1 comprimés sous plaquette prédécoupées unitaires (PVC-PVDC/Aluminium)

- 34009 571 544 2 4 : 150x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (Polypropylène/Aluminium)

- 34009 302 880 6 1 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).

- 34009 302 880 7 8 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).

- 34009 302 880 8 5 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).

- 34009 302 880 9 2 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).
- 34009 302 881 0 8 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).
- 34009 302 881 1 5 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).
- 34009 302 881 2 2 : 10 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 302 881 3 9 : 20 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 302 881 4 6 : 30 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 302 881 5 3 : 50 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 302 881 8 4 : 60 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 302 881 9 1 : 100 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).
- 34009 551 002 5 6 : 150 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).
- 34009 551 002 6 3 : 150 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).

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.