ANSM - Mis à jour le : 19/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZAMUDOL LP 50 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol..... 50 mg
Quantité correspondant à tramadol..... 43,92 mg

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : ce médicament contient du saccharose (9,375 mg/gélule).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.
Les gélules à 50 mg sont de couleur vert foncé et marquées T50SR**.**

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à sévères.

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 la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur.

Posologie chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans :

La posologie initiale habituelle est de 50 à 100 mg deux fois par jour, matin et soir. Cette posologie pourra être augmentée jusqu'à 150-200 mg deux fois par jour, en fonction de l'intensité de la douleur.

Si un traitement au long cours de la douleur par le tramadol est nécessaire, en raison 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.

Ne pas dépasser la dose totale de 400 mg/jour par voie orale, sauf circonstances cliniques exceptionnelles.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité n'ayant pas été établies, ZAMUDOL LP ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans.

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 rénale. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Il y a une augmentation de 17 % de la demi-vie d'élimination terminale. Par conséquent, il peut être nécessaire d'allonger la fréquence d'administration selon les exigences du patient.

Insuffisance rénale ou hépatique :

L'élimination du tramadol est prolongée chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou hépatique. Chez ces patients, l'allongement de la fréquence d'administration doit être envisagé avec prudence selon les exigences du patient. En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, l'utilisation de ZAMUDOL LP n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Le rythme d'administration des gélules est de deux prises orales quotidiennes. Elles doivent être avalées entières, avec un peu d'eau, pendant ou en dehors des repas.

Les patients ayant des problèmes de déglutition peuvent ouvrir les gélules de ZAMUDOL LP avec précaution et verser les granules dans une cuillère. Après avoir mis la cuillère et les granules dans la bouche, il faudra boire un verre d'eau afin de rincer la bouche de tous les granulés résiduels. Les granulés ne doivent être ni croqués, ni écrasés.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec ZAMUDOL 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

Le tramadol ne doit pas être utilisé chez les patients :

- ayant une hypersensibilité à la substance active, le chlorhydrate de tramadol, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- ayant une intoxication aiguë par des hypnotiques, des antalgiques d'action centrale, des opiacés, des psychotropes ou l'alcool.

- traités simultanément par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (médicaments agissant contre la dépression) ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents le traitement par ZAMUDOL LP.

- souffrant d'épilepsie non contrôlée par un traitement.

Le tramadol ne doit pas être utilisé dans le traitement de sevrage des toxicomanes.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante de ZAMULDOL LP et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression 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 ZAMULDOL LP en même temps que des médicaments sédatifs est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

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

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

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

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

Aux doses thérapeutiques, le tramadol peut rarement provoquer des symptômes de sevrage.

Lorsque le traitement par tramadol n'est plus nécessaire, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage.

ZAMUDOL LP 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 de la morphine.

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 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 %

Des convulsions ont été rapportées après l'administration de doses thérapeutiques et ce risque peut être accru aux doses dépassant la limite supérieure de la posologie quotidienne recommandée. Chez les patients présentant des antécédents d'épilepsie ou susceptibles de présenter des convulsions, le traitement par le tramadol ne doit être instauré qu'en cas de nécessité absolue. Le risque de convulsions peut augmenter en cas d'administration simultanée de tramadol et de produits susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).

ZAMUDOL LP sera utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité aux opiacés, et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, un traumatisme crânien, une altération de l'état de conscience, une hypertension intracrânienne, un état de choc ou des risques de convulsions.

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

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.

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.

Population pédiatrique

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.

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 du saccharose et ne doit donc pas être utilisé chez les patients souffrant de problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase isomaltase.

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

Des interactions mettant en jeu le pronostic vital, affectant le système nerveux central ainsi que les centres respiratoires et cardiovasculaires 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 et le tramadol ne peut être exclue.

Le tramadol peut potentialiser les effets dépresseurs sur le SNC d'autres médicaments d'action centrale (dont l'alcool), en cas d'administration simultanée avec de tels médicaments. L'utilisation concomitante de tramadol avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une l'hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès.

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel convulsivant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de sérotonine-noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol) (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, peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'association de carbamazépine et de ZAMUDOL LP diminue nettement les concentrations sériques de tramadol, risquant ainsi de diminuer son efficacité antalgique et sa durée d'action.

Une attention particulière doit être portée en cas d'association de dérivés coumariniques (par exemple la warfarine) avec le tramadol : des cas d'augmentation de l'INR et d'ecchymoses chez quelques patients ont été rapportés.

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.

L'effet antalgique du tramadol est en partie dû à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et à la stimulation de la libération de sérotonine (5-HT). Des études ont montré que l'administration pré- ou postopératoire de l'antagoniste 5-HT3 anti-émétique ondansétron augmentait les besoins en tramadol chez les patients souffrant de douleurs postopératoires.

Il n'existe aucune interaction avec l'alimentation.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En l'absence d'informations suffisantes permettant d'évaluer l'innocuité du tramadol chez la femme enceinte, ZAMUDOL LP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Le tramadol, administré avant ou pendant l'accouchement, n'affecte pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut provoquer des modifications de la fréquence respiratoire qui ne sont habituellement pas cliniquement significatives.

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 l'allaitement, 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 sur l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité, la reproduction ni sur le développement.

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

ZAMUDOL LP peut entraîner une somnolence, susceptible d'être potentialisée par l'alcool, les anti-histaminiques et les autres dépresseurs du SNC. S'ils ressentent de tels effets, les patients doivent être avertis qu'ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines .

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées et sensations vertigineuses, les deux survenant chez plus de 10 % des patients.

Affections du système immunitaire :

Rares (? 1/10 000 et 1/1 000) : réactions allergiques (par exemple dyspnée, bronchospasmes, sibilances, œdème angioneurotique) et anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Rares (? 1/10 000 et 1/1 000) : modifications de l'appétit.

Inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles) : hypoglycémie, hyponatrémie.

Affections psychiatriques :

Rares (? 1/10 000 et 1/1 000) : des effets indésirables psychiques variables d'un individu à l'autre, en intensité et en nature (en fonction de la réactivité personnelle et de la durée du traitement) ont été rapportés. 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 prise de décision, troubles de la perception), hallucinations, confusion, troubles du sommeil et cauchemars.

L'administration prolongée de ZAMUDOL LP peut conduire à une dépendance (voir rubrique 4.4). Les symptômes de sevrage, identiques à ceux du sevrage des opiacés se manifestent par : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

Affections du système nerveux :

Très fréquents (? 1/10) : sensations vertigineuses.

Fréquents (? 1/100 et 1/10) : céphalées, somnolence.

Rares (? 1/10 000 et 1/1 000) : des convulsions épileptiformes apparaissant 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 (par exemple, antidépresseurs ou antipsychotiques, voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Paresthésie et tremblement.

Très rares (1/10 000) : vertiges.

Inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles) : syndrome sérotoninergique.

Affections oculaires :

Rares (? 1/10 000 et 1/1 000) : vision floue.

Affections cardiaques :

Peu fréquents (? 1/1 000 et 1/100) : effets sur le système cardiovasculaire (palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique, collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables apparaissent plus particulièrement lors d'administration intraveineuse et chez des patients soumis à un stress physique.

Rares (? 1/10 000 et 1/1 000) : bradycardie et augmentation de la pression artérielle.

Affections vasculaires :

Très rares (1/10 000) : bouffées vasomotrices.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles) : hoquet.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquents (? 1/10) : vomissements, nausées.

Fréquents (? 1/100 et 1/10) : constipation, sécheresse buccale.

Peu fréquents (? 1/1 000 et 1/100) : haut-le-cœur, irritations gastro-intestinales (sensation de pesanteur gastrique, flatulence).

Affections hépatobiliaires :

Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée en corrélation temporelle avec l'administration de tramadol.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquents (? 1/100 et 1/10) : sueurs.

Peu fréquents (? 1/1 000 et 1/100) : réactions cutanées (par exemple : prurit, rash, urticaire).

Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et osseux :

Rares (? 1/10 000 et 1/1 000) : faiblesse motrice.

Affections du rein et des voies urinaires :

Rares (? 1/10 000 et 1/1 000) : troubles de la miction (rétention urinaire et dysurie).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquents (? 1/100 et 1/10) : fatigue.

Une aggravation de l'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 »).

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de ZAMUDOL 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

Les symptômes d'un surdosage par le tramadol comportent : vomissements, myosis, sédation, convulsions, dépression respiratoire et hypotension, ainsi que collapsus cardiovasculaire et coma. Une insuffisance respiratoire peut également survenir. Ces événements sont typiques des antalgiques opiacés. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Le traitement d'un surdosage impose le maintien d'une ventilation et de fonctions cardiovasculaires adéquates. La dépression respiratoire peut être levée par la naloxone et les

convulsions par le diazépam. L'administration de naloxone peut accroître le risque de convulsion.

Le traitement d'une intoxication aiguë par le tramadol par la seule hémodialyse ou hémofiltration n'est pas suffisant, ni approprié, en raison de la lenteur d'élimination du tramadol dans ces conditions.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres opiacés, code ATC : N02AX02

Mécanisme d'action

Le tramadol est un antalgique d'action centrale, doté de propriétés agonistes des opiacés. Il se compose de deux énantiomères : l'isomère (+) a une action essentiellement opiacée, son activité s'exerçant préférentiellement sur le récepteur μ, l'isomère (-) potentialise l'effet antalgique de l'isomère (+) et inhibe la capture de la noradrénaline et de la sérotonine, modifiant ainsi la transmission des impulsions algiques.

Le tramadol a également une activité antitussive. Aux doses recommandées, les effets du tramadol par voie orale sur les appareils respiratoire et cardiovasculaire semblent cliniquement insignifiants. La puissance du tramadol est estimée 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

Environ 90 % du tramadol libéré de ZAMUDOL LP est absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 70 %, sans influence de la prise concomitante de nourriture.

La différence entre le tramadol absorbé et non métabolisé disponible est probablement due à un effet de premier passage faible. L'effet de premier passage après administration orale est au maximum de 30 %.

Distribution

Le tramadol possède une forte affinité tissulaire avec un volume apparent de distribution de 203 ± 40 litres après administration orale chez des volontaires sains. La liaison aux protéines se limite à 20 %.

Après administration unique d'une gélule à 50 mg de ZAMUDOL LP, à libération prolongée, le pic de concentration plasmatique (C_{max} = 70 ± 16 ng/ml) est atteint après 5,3 h. Après administration d'une gélule à 100 mg de ZAMUDOL LP, à libération prolongée, la C_{max} (137 ± 27 ng/ml) est atteinte après 5,9 h. Après administration d'une gélule à 200 mg de ZAMUDOL LP, à libération prolongée, la C_{max} (294 ± 82 ng/ml) est atteinte après 6,5 h. Le produit de référence (gélules de tramadol à libération immédiate à la dose de 200 mg) atteint un pic de concentration (C_{max} = 640 ± 143 ng/ml) après 2,0 heures.

La biodisponibilité relative des formulations à libération prolongée après administration unique est de 89 % et augmente à 100 % après administration répétée en comparaison avec le produit de référence.

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 (respectivement 0,1% et 0,02% de la dose).

Biotransformation

Chez l'homme, le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation puis conjugaison des produits O-déméthylés à l'acide glucuronique. Le O-déméthyltramadol est le seul métabolite actif. Il existe de grandes différences quantitatives interindividuelles entre les autres métabolites. À ce jour, 11 métabolites ont été identifiés dans les urines. Chez l'animal, le O-déméthyltramadol est plus actif que la molécule mère d'un facteur 2-4. Sa demi-vie $t_{1/2}\beta$ (chez 6 volontaires sains) est de 7,9 h (5,4-9,6 h), soit approximativement celle du tramadol.

L'inhibition de l'une ou des 2 types d'isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 impliquées dans la biotransformation du tramadol, peut influencer la concentration plasmatique de tramadol ou de son métabolite actif.

Elimination

La demi-vie d'élimination $t_{1/2?}$ est d'environ 6 h, quel que soit le mode d'administration. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, elle peut être allongée d'un facteur 1,4.

Le tramadol et ses métabolites sont presque entièrement excrétés par les reins. L'excrétion urinaire cumulée représente 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement allongée. Chez des patients atteints d'une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de 13,3 ±-4,9 h (tramadol) et 18,5 ± 9,4 h (O-déméthyltramadol) ont été observées avec un cas extrême de 22,3 h et 36 h respectivement. Chez des patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine 5 ml/min), les valeurs étaient de 11 ± 3,2 h et 16,9 ± 3 h avec dans un cas extrême respectivement 19,5 h et 43,2 h.

Linéarité

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation entre la concentration plasmatique et l'effet antalgique est dose-dépendant, mais peut varier considérablement dans quelques cas. Une concentration plasmatique de 100-300 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

Les données précliniques ne montrent aucun risque particulier pour l'homme en se basant sur les études de sécurité habituelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou de potentiel carcinogène

Les études du tramadol chez le rat et le lapin n'ont pas révélé d'effet tératogène. Cependant, une embryotoxicité a été notée sous forme d'un retard d'ossification. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants n'ont pas été affectés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule : microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs), silice colloïdale anhydre, éthylcellulose, gomme laque, talc.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), indigotine (E 132).

Composition de l'encre d'impression : gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC blanc opaque/PVDC/Aluminium).
Chaque plaquette contient 10 gélules.
Boîte de 10, 20, 30, 50, 60 ou 100 gélules.
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 302 688 2 7 : 10 gélules sous plaquette thermoformée (PVC /PVDC/Aluminium) ;
- 34009 346 540 3 9 : 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 346 542 6 8 : 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/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.