

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

chlorhydrate de tramadol

**CONTRAMAL 50 mg et
CONTRAMAL LP 100 mg,
150 mg et 200 mg,**

gélule et comprimés à libération prolongée

Mise à disposition de nouvelles présentations

Adopté par la Commission de la transparence le

- Douleur, antalgique opioïde
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications AMM.

Quel progrès ?

Pas de progrès des nouvelles présentations par rapport aux présentations déjà disponibles.

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités CONTRAMAL 50 mg, gélule (tramadol) et CONTRAMAL LP 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés à libération prolongée (tramadol), conditionnées en boîte de 10 (AMM 29/12/2022 et AMM 12/01/2023).

Ces spécialités sont un complément de gamme des spécialités CONTRAMAL 50 mg, gélule, CONTRAMAL LP 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés à libération prolongée (tramadol) conditionnées en boîte de 30 et de 100. Dans l'avis de renouvellement du 5 octobre 2016, le service médical rendu de ces spécialités ainsi que des spécialités MONOTRAMAL LP 100 mg, 200 mg et 300 mg (boîte de 15) et CONTRAMAL 100 mg/ml, solution buvable (flacon de 10 ml) restait important.¹

Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des spécialités à base de tramadol (seul ou en association) par voie orale est limitée à 12 semaines. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par une spécialité à base de tramadol (voie orale) nécessite une nouvelle ordonnance.² La Haute Autorité de Santé recommande de prescrire cet antalgique opioïde à la dose efficace la plus faible et pour la durée la plus courte possible.³

2. Indication

CONTRAMAL 50 mg, gélule : « Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte (à partir de 15 ans) »

CONTRAMAL LP 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés à libération prolongée : « Traitement des douleurs modérées à sévères » (adulte et adolescents à partir de 12 ans)

3. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités CONTRAMAL 50 mg, gélule et CONTRAMAL LP 100 mg, 150 mg et 200 mg, comprimés à libération prolongée sont les autres présentations actuellement remboursables de tramadol ainsi que les autres antalgiques recommandés dans l'indication.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2680668/fr/contramal-monotramal-tramadol-chlorhydrate-de

² ANSM - Lettres aux professionnels de santé : Médicaments antalgiques contenant du tramadol par voie orale (seul ou association) - Limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines. 20 janvier 2021.
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-antalgiques-contenant-du-tramadol-par-voie-orale-seul-ou-en-association-limitation-de-la-duree-maximale-de-prescription-a-12-semaines>

³ HAS - Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf

4. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

4.1 Service Médical Rendu

- Le traitement rapide et efficace des douleurs aiguës, notamment post-opératoires et en médecine d'urgence, a un impact immédiat sur le confort du patient et réduit les morbidités périopératoires et péritraumatiques. Les douleurs chroniques peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie du patient.
- Les spécialités CONTRAMAL (tramadol) sont des médicaments à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen compte tenu de la fréquence et de l'intensité de leurs effets indésirables.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- CONTRAMAL (tramadol) est un traitement de première ou de deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur.

Intérêt de santé publique

Les spécialités CONTRAMAL (tramadol) conditionnées en boîtes de 10 ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CONTRAMAL 50 mg, gélule et CONTRAMAL LP 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimés à libération prolongée, conditionnées en boîtes de 10 est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- Taux de remboursement proposé : 65%

4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ce complément de gamme n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

5. Recommandations de la Commission

- Conditionnements

La Commission juge pertinente la mise en disposition de ce nouveau conditionnement secondaire en boîte de 10 unités des spécialités CONTRAMAL (tramadol), plus adapté à la prescription et la délivrance de cet antalgique opioïde pour des traitements de courte durée.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 février 2023 Date d'examen et d'adoption : 19 avril 2023
Présentations concernées	<p>CONTRAMAL 50 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte de 10 gélules sous plaquette thermoformée (Aluminium-PVC/PVDC/PE) (CIP : 34009 302 652 1 5) <p>CONTRAMAL LP 100 mg, comprimé à libération prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte de 10 comprimés sous plaquette (Polypropylène/Aluminium) (CIP : 34009 302 678 1 3) <p>CONTRAMAL LP 150 mg, comprimé à libération prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte de 10 comprimés sous plaquette (Polypropylène/Aluminium) (CIP : 34009 302 678 2 0) <p>CONTRAMAL LP 200 mg, comprimé à libération prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte de 10 comprimés sous plaquette (Polypropylène/Aluminium) (CIP : 34009 302 678 3 7)
Demandeur	GRÜNENTHAL
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>CONTRAMAL 50 mg, gélule</p> <p>Date initiale (procédure nationale) : 17/08/1998</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rectificatif du 31/01/2017 : Rubriques 4.4 ; 4.5 ; 5.1 ; 5.2 ; 5.3 du RCP ; annexes II, IIIA (Étiquetage) et IIIB (Notice) : Ajout de nouveaux événements indésirables – Rectificatif du 06/06/2018 : Rubriques 5.2 : Reproduction du libellé PSUSA – Rectificatif du 04/01/2019 : Rubriques 4.4 ; 4.5 du RCP : Ajout sur les interactions entre les benzodiazépines et les opioïdes – Rectificatif du 20/02/2020 : Rubriques Annexe I (RCP) ; IIB1 ; IIIA (Étiquetage) : Modification des conditions de prescriptions et de délivrance : Prescription limitée à 12 semaines – Rectificatif du 29/09/2020 : Rubrique 4.4 du RCP Ajout d'une mise en garde concernant les troubles respiratoires liés au sommeil : introduction du risque d'apnée centrale du sommeil lié aux opioïdes – Rectificatif du 12/01/2022 : Rubriques 4.4 ; 4.5 ; 4.8 ; du RCP et la Notice : Ajout du syndrome sérotoninergique <p>CONTRAMAL LP 100 mg - 150 mg - 200 mg, comprimé à libération prolongée</p> <p>Date initiale (procédure de reconnaissance Mutuelle) : 22/09/1998</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rectificatif du 14/11/2016 : Rubriques 4.2 à 4.9, 5.1, 5.2, 5.3, 6.1 et 6.5 du RCP : Ajout des informations relatives aux populations pédiatriques – Rectificatif du 23/08/2018 : Rubriques 4.4, 4.6 et 5.2 du RCP : Reproduction du libellé PSUSA – Rectificatif du 28/03/2019 : Rubriques 4.4 et 4.5 du RCP : Ajout d'une mise en garde et risque d'interaction entre les substances à base d'opioïdes et les benzodiazépines – Rectificatif du 07/02/2020 : Rubrique 4.4 du RCP : Ajout d'une mise en garde sur le risque de troubles respiratoires liés au sommeil – Rectificatif du 20/02/2020 : Rubriques Annexe I (RCP) ; IIB1 ; IIIA (Étiquetage) Modification des conditions de prescriptions et de délivrance : Prescription limitée à 12 semaines – Rectificatif du 27/11/2021 : Rubriques 4.4 ; 4.8 du RCP ; Annexe IIIA (Étiquetage) et IIIB (Notice) : Modification des conditions de prescriptions et de délivrance : Prescription limitée à 12 semaines – Rectificatif du 19/01/2022 : Rubriques 4.4 ; 4.5 ; 4.8 ; 4.9 du RCP ; Annexe IIIB (Notice) : Ajout du syndrome sérotoninergique
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription limitée à 12 semaines
Code ATC	N02AX02

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes modifiés

En gris, les textes supprimés

CONTRAMAL 50 mg

AMM du 22/12/2014 (en vigueur lors de la réévaluation du 05/10/2016)	AMM en vigueur (rectificatif en date du 29/12/2022)
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte. (à partir de 15 ans).</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Voie d'administration</p> <p>Voie orale</p> <p>Posologie</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>Enfants</p> <p>CONTRAMAL 50 mg, gélule n'est pas approprié au traitement des enfants âgés de moins de 12 ans.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Voie d'administration</p> <p>Voie orale</p> <p>Posologie</p> <p>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.</p> <p>Ce médicament 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 ce médicament 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.</p> <p>Populations pédiatriques :</p> <p>CONTRAMAL 50 mg, gélule ne convient pas aux enfants âgés de moins de 15 ans. (voir rubrique 4.3).</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>CONTRAMAL 50 mg, gélule est contre-indiqué :</p> <p>En cas d'hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ;</p> <p>Lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes ;</p> <p>Chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les</p> <p>Inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.5) ;</p> <p>Insuffisance respiratoire sévère ;</p> <p>Enfant de moins de 15 ans ;</p> <p>En cas d'allaitement, si un traitement au long cours est nécessaire (voir rubrique 4.6) ;</p> <p>Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4) ;</p> <p>Dans le traitement de sevrage des toxicomanes.</p> <p>Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé : pendant la grossesse.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>CONTRAMAL 50 mg, gélule est contre-indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none">• 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, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène (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) ; <p>• Dans le traitement de sevrage des toxicomanes.</p> <p>Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none">• pendant la grossesse.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>CONTRAMAL 50 mg, gélule doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendant aux opioïdes et chez les</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>CONTRAMAL doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendant aux opioïdes chez les patients</p>

patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, présentant 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.

Chez les patients sensibles aux opioïdes, CONTRAMAL 50 mg, gélule ne devra être utilisé qu'avec prudence.

Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.

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.

Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer même aux doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (voir rubrique 4.2). 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). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.

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.

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.

Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte.

L'utilisation concomitante de CONTRAMAL 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 CONTRAMAL en même temps que des médicaments sédatifs est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

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

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

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.

Une tolérance et une dépendance physique et psychique peuvent survenir, particulièrement après une utilisation au long cours. La nécessité clinique d'un traitement antalgique devra être réévaluée de façon régulière (voir rubrique 4.2). 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). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes de traitement.

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

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.

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.

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 épiléptogène (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazépine 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 de chlorhydrate de tramadol). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épiléptogène (voir rubrique 4.5). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

Syndrome sérotoninergique

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

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

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

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

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:

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

<p>Précautions d'emploi</p> <p>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).</p>	<p>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.</p> <p>Enfants présentant une fonction respiratoire altérée</p> <p>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.</p> <p>Insuffisance surrénalienne</p> <p>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.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>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).</p> <p>Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le sujet âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.</p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>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.</p> <p>Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique</p> <p>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 tétrahydrocannabinol).</p> <p>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 une toxicité sérotoninergique. Un syndrome sérotoninergique est probable en cas de :</p> <p>Clonus spontané ;</p> <p>Clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse ;</p> <p>Tremblement et hyperréflexie ;</p> <p>Hypertonie et température corporelle > 38°C et clonus inductible ou oculaire.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>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.</p> <p>Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique</p> <p>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 tétrahydrocannabinol).</p> <p>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).</p>

L'interruption des produits sérotoninergiques conduit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

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 dépressifs 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.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ IMAO **non sélectifs** (iproniazide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 15 jours avant la mise en route d'un traitement par tramadol.

+ IMAO sélectifs A y compris linézolide et bleu de méthylène, moclobémide

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Associations déconseillées

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Alcool

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.

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, les **fluoroquinolones**, le tramadol.

Médicaments sédatifs, **notamment benzodiazépines ou médicaments apparentés**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs 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 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 dépressif additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ IMAO **irréversibles** (iproniazide)

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, **une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).**

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

Associations déconseillées

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (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.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ 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.

+ Naltrexone

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamine K

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

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)

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

+ Benzodiazépines et apparentés

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

+ Barbituriques

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

+ IMAO sélectifs B

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

+ 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.

+ IMAO A réversibles y compris linézolide et bleu de méthylène

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique très étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

+ Morphiniques antagonistes partiels

Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Naltrexone

Risque de diminution de l'effet antalgique.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamine K

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

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)

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

+ Autres médicaments abaissant le seuil épiléptogène

Risque accru de convulsions.

+ 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

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

+ Barbituriques

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

+ IMAO B

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

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

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

+ Venlafaxine

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

+ 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.

+ 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.

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique, **une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).**

+ Venlafaxine

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique, **une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).**

+ 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.

+ 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.

4.6 **Grossesse et allaitement**

Fécondité

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fécondité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fécondité.

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. CONTRAMAL 50 mg, gélule 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

Après administration par voie orale dans l'immédiat post-partum de doses jusqu'à 400 mg, l'enfant reçoit environ 0,1 % de la dose maternelle ajustée sur le poids. Après une prise unique, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement. En cas de traitement au long cours par tramadol, l'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

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. CONTRAMAL 50 mg, gélule 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, CONTRAMAL 50 mg, gélule 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

<Population pédiatrique>

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquents : $\geq 1/10$.

Fréquents : $\geq 1/100$, $< 1/10$.

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

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

Très rares : $< 1/10\ 000$.

Fréquence non connue : ne peut 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 psychiatriques :

Rares : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de CONTRAMAL 50 mg, gélule 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).

Troubles 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.

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

Même pris en respectant les recommandations, CONTRAMAL 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 fréquent : $\geq 1/10$.

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$.

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

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

Très rare : $< 1/10\ 000$.

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

Affections du système immunitaire :

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

Affections psychiatriques :

Rare : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de CONTRAMAL 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 fréquent : vertiges.

Fréquent : céphalées, somnolence.

Rare : 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

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 non connue : pertes de connaissance.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Rare : modification de l'appétit.

Fréquence non connue : hypoglycémie.

Troubles visuels :

Rares : myosis, vision floue, mydriase.

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.

Troubles 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.

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

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 hépato-biliaires

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

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquents : hyperhidrose.

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

Troubles musculosquelettiques et systémiques

Rares : faiblesse musculaire.

Troubles urinaires et rénaux

Rares : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : asthénie.

Investigations

traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Fréquence indéterminée : pertes de connaissance, **syndrome sérotoninergique**.

Affections du métabolisme et de la nutrition :

Rare : modification de l'appétit.

Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections visuelles :

Rare : myosis, vision floue, mydriase.

Affections cardiaques :

Peu fréquent : 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.

Rare : bradycardie.

Affections vasculaires :

Peu fréquent : 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

Rare : dépression respiratoire, dyspnée.

Fréquence indéterminée : hoquet.

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.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées.

Fréquent : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.

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

Affections hépato-biliaires

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

Affections cutanées et des tissus sous-cutanés

Fréquent : hyperhidrose.

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

Affections musculosquelettiques et systémiques

Rare : faiblesse musculaire.

Affections urinaires et rénales

Rare : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections générales et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie.

Investigations

Rare : augmentation de la pression artérielle

Déclaration des effets indésirables suspectés

<p>Rares : augmentation de la pression artérielle</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr</p>	<p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr</p>
<p>4.9. Surdosage</p> <p>Symptômes</p> <p>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.</p> <p>Traitement</p> <p>Prendre les mesures d'urgences générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.</p> <p>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.</p> <p>Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au CONTRAMAL 50 mg, gélule à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>Symptômes</p> <p>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.</p> <p>Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.</p> <p>Traitement</p> <p>Prendre les mesures d'urgences générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.</p> <p>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.</p> <p>Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodialyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au CONTRAMAL à l'aide d'une hémodialyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Code ATC : N02AX02 (AUTRES OPIOIDES ANTALGIQUES)</p> <p>Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ, et κ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.</p> <p>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 dépressur 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.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques, code ATC : N02AX02.</p> <p>Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ, et κ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.</p> <p>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 dépressur 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.</p>

	<p>Population pédiatrique</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.</p> <p>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 %.</p> <p>Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300ng/ml (Cmax) et est atteint après environ 2 h (tmax).</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.</p> <p>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 %.</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fèces.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-déméthyltramadol 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</p>

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.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I Prescription limitée à 12 semaines.
--	---

CONTRAMAL LP 100 mg, 150 mg et 200 mg

AMM du 04/02/2013 (en vigueur lors de la réévaluation du 05/10/2016)	AMM en vigueur (rectificatif en date du 12/01/2023)
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Chlorhydrate de tramadol 100 / 150 / 200 mg</p> <p>Pour un comprimé à libération prolongée.</p> <p>Excipients : chaque comprimé à libération prolongée contient 2,5 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Principe actif : Chlorhydrate de tramadol.</p> <p>Un comprimé à libération prolongée contient 100 / 150 / 200 mg de chlorhydrate de tramadol.</p> <p>Excipients à effet notoire : chaque comprimé à libération prolongée contient 2,5 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.</p> <p>Sauf prescription contraire, CONTRAMAL LP devra être administré comme suit :</p> <p>Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans :</p> <p>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.</p> <p>Les comprimés ne devront pas être fractionnés ou mâchés et devront être pris entiers avec une quantité suffisante de boisson indépendamment des repas.</p> <p>La dose antalgique efficace la plus faible doit généralement être choisie. Une dose quotidienne de 400 mg de principe actif ne doit pas être dépassée sauf circonstances cliniques particulières.</p> <p>CONTRAMAL LP ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>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.</p> <p>Sauf prescription contraire, CONTRAMAL LP devra être administré comme suit :</p> <p>Adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans</p> <p>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).</p>

nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par CONTRAMAL 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.

Enfants :

CONTRAMAL 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 (jusqu'à un âge 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

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, CONTRAMAL LP, comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé.

CONTRAMAL 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 CONTRAMAL 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

CONTRAMAL 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 CONTRAMAL LP ne sont pas recommandés.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

CONTRAMAL LP est contre-indiqué :

En cas d'hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients (voir 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.

4.3. Contre-indications

CONTRAMAL 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

CONTRAMAL LP devra être utilisé uniquement avec une prudence particulière chez les patients dépendant des opioïdes et 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 élévation de la pression intracrânienne.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

CONTRAMAL 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, CONTRAMAL LP, ne devra être utilisé qu'avec prudence.

L'utilisation concomitante de CONTRAMAL 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

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.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses 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.

Le tramadol présente un faible potentiel de dépendance. Une tolérance et une dépendance psychique et physique peuvent se développer lors d'une utilisation au long cours. Chez les patients qui présentent une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement par CONTRAMAL LP ne devra être réalisé que pendant des durées brèves, sous surveillance médicale stricte.

doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles.

Si la décision de prescrire CONTRAMAL 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 sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

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

Une tolérance, ainsi qu'une dépendance psychique et physique peuvent survenir, particulièrement après une utilisation au long cours. Chez les patients qui présentent une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le

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.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Le traitement par CONTRAMAL LP ne devra être réalisé que pendant des durées brèves, sous surveillance médicale stricte.

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

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

Les comprimés à libération prolongée de CONTRAMAL 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 CONTRAMAL 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 cardiovasculaire.

Par extrapolation, ces interactions ne peuvent pas être exclues lors de l'utilisation des IMAO et de CONTRAMAL LP.

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

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.

Il n'est pas conseillé d'associer des agonistes-antagonistes mixtes (par exemple la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine) au tramadol, étant donné que les effets analgésiques d'un agoniste pur peuvent théoriquement être réduits dans de telles circonstances.

Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épiléptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres produits abaissant le seuil épiléptogène.

Dans quelques cas isolés, un syndrome sérotoninergique a été rapporté lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol en association avec d'autres médicaments

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

Ne pas associer CONTRAMAL 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 cardiovasculaire.

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

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

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

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes. L'administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) peut réduire les effets analgésiques et raccourcir la durée d'action du tramadol.

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

sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) ou avec les inhibiteurs de la MAO. Le syndrome sérotoninergique se manifeste entre autres par des signes de confusion, d'agitation, de fièvre, de sueur, d'ataxie, d'hyperréflexie, de myoclonies et de diarrhées. L'arrêt des médicaments sérotoninergiques permet habituellement d'obtenir une amélioration rapide. Le traitement médicamenteux dépend de la nature et de la sévérité des symptômes.

Prendre en compte l'association avec les dérivés de la coumarine (warfarine) en raison de l'augmentation de l'INR avec l'apparition d'ecchymoses et de saignements importants 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 (ondansetron) a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients traités pour des douleurs post-opératoires.

4.6. Grossesse et allaitement

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. CONTRAMAL LP ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Lors de l'allaitement, environ 0,1 % de la dose maternelle est sécrété dans le lait. CONTRAMAL LP n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Il n'est généralement pas nécessaire d'arrêter l'allaitement après une seule administration de tramadol.

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

Même pris en respectant les recommandations, CONTRAMAL LP peut entraîner des effets à type de somnolence, vertige, et peut par conséquent diminuer les

antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

D'autres médicaments, connus pour inhiber le CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas fait l'objet d'études (voir rubrique 4.8).

Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou post-opératoire de l'anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT3, l'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. CONTRAMAL LP ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3% de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité. 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, CONTRAMAL LP peut entraîner des effets à type de somnolence, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les

<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit :</p> <p>Très fréquents : $\geq 1/10$</p> <p>Fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$</p> <p>Peu fréquents : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$</p> <p>Rares : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$</p> <p>Très rares : $< 1/10\ 000$</p> <p>Fréquence non connue : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.</p> <p>Troubles cardiovasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie, 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. • Rares : bradycardie, augmentation de la pression artérielle. <p>Troubles du système nerveux central et périphérique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très fréquents : vertiges. • Fréquents : céphalées, somnolence. • Rares : modifications de l'appétit, paresthésie, tremblements, dépression respiratoire, convulsions épileptiformes, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope. <p>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).</p> <p>Des convulsions épileptiformes 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).</p> <p>Fréquence non connue : troubles de la parole.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit :</p> <p>Très fréquents : $\geq 1/10$</p> <p>Fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$</p> <p>Peu fréquents : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$</p> <p>Rares : $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$</p> <p>Très rares : $< 1/10000$</p> <p>Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles.</p> <p>Troubles du système immunitaire</p> <p>Rares : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, sifflement, œdème de Quincke) et anaphylaxie.</p> <p>Troubles cardiaques</p> <p>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.</p> <p>Rares : bradycardie.</p> <p>Investigations</p> <p>Rares : augmentation de la pression artérielle.</p> <p>Troubles vasculaires</p> <p>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.</p> <p>Troubles du système nerveux</p> <p>Très fréquents : vertiges</p> <p>Fréquents : céphalées, somnolence</p> <p>Rares : paresthésie, tremblements, convulsions*, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, troubles de l'élocution.</p> <p>Fréquence indéterminée : syndrome sérotoninergique</p> <p>*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).</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <p>Rares : modification de l'appétit</p>

Troubles psychiatriques :

• Rares : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de CONTRAMAL L.P. 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). Une dépendance peut apparaître.

Troubles visuels :

- Rares : flou visuel.
- Fréquence non connue : mydriase.

Troubles respiratoires :

- Rares : dyspnée.

L'aggravation d'un asthme a été également signalée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Troubles gastro-intestinaux :

- Très fréquents : nausées.
- Fréquents : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.
- Peu fréquents : haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, flatulences), diarrhées.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

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

Troubles du système neuro-musculaire :

- Rares : faiblesse musculaire.

Troubles hépato-biliaire :

- 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 (difficultés à uriner, dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux :

Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Troubles psychiatriques

Rares : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de CONTRAMAL 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 déprimeurs 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

Fréquents : fatigue.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-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.

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. Evacuer le contenu de l'estomac en provoquant des vomissements (chez le patient conscient) ou en procédant à un lavage gastrique. 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 hémodyalyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au CONTRAMAL LP à l'aide d'une hémodyalyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

4.9. Surdosage

Symptômes

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Traitement

Prendre les mesures d'urgences générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication par des formes orales, l'élimination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique est recommandée uniquement dans les 2 heures après la prise de tramadol. Passé ce délai, une décontamination gastro-intestinale peut-être utile en cas d'intoxication par des quantités exceptionnellement importantes de tramadol ou par des formes à libération prolongée.

Le tramadol est épuré très faiblement du sérum par hémodyalyse ou par hémofiltration. C'est pourquoi le traitement d'une intoxication aiguë au CONTRAMAL LP à l'aide d'une hémodyalyse ou d'une hémofiltration seule n'est pas approprié à une désintoxication.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : N02AX02 (autres OPIOÏDES ANTALGIQUES)

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres opioïdes, code ATC : N02AX02.

morphiniques μ , δ , et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit, sont l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de la sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet déresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale **n'est pas non plus influencée**. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ , et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes qui contribuent aux effets analgésiques du produit, sont l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de la sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet déresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale **est également moins affectée**. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 (**un dixième**) à 1/6 (**un sixième**) de celle de la morphine.

Population pédiatrique

Les effets d'une administration orale ou parentérale de tramadol ont été étudiés dans des essais cliniques ayant inclus plus de 2000 patients dans la population pédiatrique (du nouveau-né à l'âge de 17 ans). Les indications étudiées au cours de ces essais comprenaient le traitement des douleurs post-chirurgicales (principalement abdominales), des douleurs d'extractions dentaires chirurgicales, ou suite à des fractures, des brûlures ou des traumatismes ainsi que d'autres situations douloureuses pouvant nécessiter un traitement antalgique pendant au moins 7 jours.

A des posologies allant jusqu'à 2 mg/kg en dose unique ou 8 mg/kg par jour en doses multiples (sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour), l'efficacité du tramadol a été jugée supérieure à celle du placebo, et supérieure ou égale à celle du paracétamol, de la nalbuphine, de la péthidine ou de la morphine à faible dose. Ces essais ont confirmé l'efficacité du tramadol. Le profil de tolérance du tramadol était similaire chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de plus de 1 an (voir rubrique 4.2).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Plus de 90 % du CONTRAMAL 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 ($V_d \cdot \beta = 203 \pm 40$ litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

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

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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Plus de 90 % du CONTRAMAL 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 ($V_d \cdot \beta = 203 \pm 40$ litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Après administration de 100 mg de CONTRAMAL LP, la concentration plasmatique maximale C_{max} de 141 ± 40 ng/ml est atteinte au bout de 4,9 heures. Une C_{max} de 260 ± 62 ng/ml est atteinte 4,8 heures après l'administration de CONTRAMAL 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. A ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été révélée.

Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement complètement par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose du foie, des demi-vies d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ heures (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (O-desméthyltramadol) ont été observées, avec dans un cas extrême des demi-vies d'élimination respectives de 22,3 heures et de 36 heures. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), la demi-vie d'élimination étant respectivement de $11 \pm 3,2$ heures et de $16,9 \pm 3$ heures, avec dans un cas extrême des chiffres correspondants 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 des cas particuliers. Une concentration sérique de 100 ng/ml à 300 ng/ml est habituellement efficace.

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 $13,3 \pm 4,9$ heures (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ heures (O-desméthyltramadol) ont été observées, avec dans un cas extrême des demi-vies d'élimination respectives de 22,3 heures et de 36 heures. Chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 5 ml/min), les valeurs observées étaient respectivement de $11 \pm 3,2$ heures et de $16,9 \pm 3$ heures, avec dans un cas extrême des valeurs correspondantes de 19,5 heures et de 43,2 heures.

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

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

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol après administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples à des patients âgés de 1 à 16 ans sont généralement similaires à ceux observés chez l'adulte après ajustement de la dose au poids corporel, mais avec une variabilité plus élevée chez les patients âgés de 8 ans et moins.

Concernant les enfants âgés de moins de 1 an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-desméthyltramadol ont été étudiés, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-desméthyltramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, alors que les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte ne seraient atteints qu'à l'âge de 1 an environ. En outre, l'immaturité des systèmes de glucuronidation et de la fonction rénale peuvent entraîner une élimination lente et l'accumulation de l'O-desméthyltramadol chez les enfants de moins de 1 an.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription limitée à 12 semaines.