

MENTIONS LÉGALES

TAKADOL 100 mg, comprimé effervescent sécable

COMPOSITION :

Chlorhydrate de tramadol : 100 mg pour un comprimé effervescent sécable.

Excipients :

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sulfate de sodium anhydre, lactose monohydraté, macrogol 6 000, carbonate de sodium anhydre, cyclamate de sodium, povidone K25, aspartam, arôme orange (huile essentielle d'orange, huile essentielle d'orange déterpénée, acide citrique monohydraté, butylhydroxyanisole, dextrine, gomme arabique), émulsion de siméticone (Poly(diméthyl-siloxane), silice colloïdale anhydre, méthylcellulose, acide sorbique, eau purifiée).

Excipients à effet notoire : aspartam, lactose, sodium.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte.

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.

La posologie minimale efficace doit généralement être utilisée.

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

Douleurs aiguës :

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

Douleurs chroniques :

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

CTJ : de 0,16 à 1,25 € hors honoraire de dispensation.

Patients âgés :

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de moins de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse et insuffisance hépatique :

L'élimination du tramadol est retardée chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques. Chez ces patients, une augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée en fonction des besoins du patient.

Contre-indications :

TAKADOL est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition » ;
- 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ;
- 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ;
- dans le traitement de sevrage des toxicomanes ;
- en cas de phénylcétonurie. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- pendant la grossesse.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Mises en garde spéciales :

TAKADOL doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients prédisposés aux convulsions ou chez les patients présentant un traumatisme crânien, un état de choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

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 « Posologie et mode d'administration »). Des cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (voir rubrique « Effets indésirables »).

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 « Effets indésirables »). 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), ou si la dose recommandée est largement dépassée (voir rubrique « Surdosage ») : un risque de dépression respiratoire ne peut être exclu dans ces situations.

L'association du tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), et la carbamazépine sont déconseillés (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de chlorhydrate de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Les patients épileptiques ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

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

Précautions d'emploi :

Le tramadol ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le patient âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 428 mg de sodium par unité de prise. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Les études pharmacocinétiques, réalisées à ce jour, ont montré que l'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique) est peu susceptible de provoquer des interactions cliniquement pertinentes.

Médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique :

Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel épiléptogène 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 épiléptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tetrahydrocannabinol).

L'utilisation concomitante de tramadol et de produits sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO (voir rubrique « Contre-indications »), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entraîner un syndrome sérotoninergique : diarrhée, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

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 « Effets indésirables »).

Médicaments abaissant le seuil épiléptogène :

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épiléptogène, 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 « Contre-indications ») :

+ IMAO irréversibles (iproniazide) :

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

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

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.

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.

+ IMAO sélectifs A y compris linézolide et bleu de méthylène :

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

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

+ Morphiniques antagonistes partiels :

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 nécessitant des 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 épileptogène :

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.

+ 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.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. TAKADOL ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine.

Le tramadol peut provoquer chez les nouveau-nés des modifications de la fréquence respiratoire, qui sont généralement sans conséquences cliniques préjudiciables. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement :

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, après administration par voie orale dans l'immédiat *post-partum* de doses jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée sur le poids. Par conséquent, le tramadol ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas 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.

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

Même pris en respectant les recommandations, TAKADOL peut entraîner des effets à type de somnolence, vision floue, vertige, et peut, par conséquent, diminuer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Cette considération s'applique en particulier en cas d'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

Effets indésirables :

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

Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquents : $\geq 1/10$.
- Fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$.
- Peu fréquents : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$.
- Rares : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$.
- Très rares : $< 1/10\ 000$.
- Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Affections du système immunitaire :

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

Affections psychiatriques :

Rares : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars. On peut également observer après l'administration de TAKADOL différents effets secondaires psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). On peut aussi observer des troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception).

Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage.

Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Affections du système nerveux :

Très fréquents : vertiges.

Fréquents : céphalées, somnolence.

Rares : paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution.

Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Fréquence indéterminée : pertes de connaissance.

Affections du métabolisme et de la nutrition :

Rare : modification de l'appétit.

Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections visuelles :

Rares : myosis, vision floue, mydriase.

Affections cardiaques :

Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Rares : bradycardie.

Affections vasculaires :

Peu fréquents : effets sur la régulation cardiovasculaire (hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire). Ces effets indésirables peuvent survenir en particulier après une administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rares : dépression respiratoire, dyspnée.

Une dépression respiratoire peut survenir, si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

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

Affections gastro-intestinales :

Très fréquents : nausées.

Fréquents : constipation, sécheresse de la bouche, vomissements.

Peu fréquents : haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinale (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 :

Fréquents : hyperhidrose.

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

Affections musculosquelettiques et systémiques :

Rares : faiblesse musculaire.

Affections urinaires et rénales :

Rares : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Affections générales et anomalies au site d'administration :

Fréquents : asthénie.

Investigations :

Rares : augmentation de la pression artérielle

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.ansm.sante.fr.

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'urgence générales habituelles. Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de

dépression respiratoire est la naloxone. En expérimentation animale, la naloxone n'a exercé aucun effet sur les convulsions. Dans de tels cas, du diazépam devra être administré par voie intraveineuse.

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

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

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes antalgiques, code ATC : N02AX02.

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

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

Propriétés pharmacocinétiques :

Après administration orale unique d'une dose de 50 à 100 mg, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %.

Après administration orale, répétée toutes les 6 heures, de 50 à 100 mg, l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures environ et la biodisponibilité augmente, dépassant 90 %.

Le pic sérique après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml (C_{max}) et est atteint après environ 2 h (t_{max}).

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).

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 deméthylés possède un effet analgésique ; sa demi-vie est du même ordre que celle du tramadol.

Le tramadol et ses métabolites sont presque totalement excrétés par voie rénale (95 %). Le reste est éliminé dans les fécès.

La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient ; chez le sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie est légèrement augmentée.

Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine ; la demi-vie est en moyenne de 12 heures.

Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée, en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Données de sécurité préclinique :

Après administration orale et parentérale répétée de tramadol pendant 6 à 26 semaines chez le rat et chez le chien et après administration orale pendant 12 mois chez le chien, aucun changement lié au principe actif n'a été observé sur les paramètres hématologiques, biochimiques et histologiques. Des effets neurologiques centraux ont été observés uniquement après des doses élevées, considérablement supérieures aux doses thérapeutiques : agitation, salivation, convulsions et réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont respectivement toléré des doses orales de 20

mg/kg et 10 mg/kg, et les chiens des doses rectales de 20 mg/kg, sans présenter de réactions anormales.

Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Des retards de croissance se traduisant par des anomalies de l'ossification et des retards de l'ouverture du vagin et des yeux, ont été observés chez la descendance. La fertilité des mâles et des femelles n'a pas été altérée.

Chez le lapin, des effets maternotoxiques ont été rapportés à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance.

Un effet mutagène a été observé dans certains tests *in vitro*. Les études *in vivo* n'ont pas montré de tels effets. Au stade des connaissances actuelles, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études évaluant le potentiel cancérigène du chlorhydrate de tramadol ont été conduites chez le rat et la souris. Dans l'étude chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au principe actif n'a été rapportée. Dans l'étude chez la souris, ont été observées une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante non significative à partir de 15 mg/kg) et une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes traités (augmentation significative, mais non dose-dépendante).

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Pas d'exigences particulières d'élimination et de manipulation.

TITULAIRE DE L'AMM :

Laboratoires EXPANSCIENCE

1 place des Saisons

92048 Paris La Défense Cedex

Tél : 01.43.34.60.00

PRÉSENTATION :

AMM n° 34009 355 316 5 0 : 30 comprimés en tube (Polypropylène) avec bouchon (PE) contenant une cartouche déshydratante (gel de silice). Prix : 9,41 € hors honoraire de dispensation - Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé Coll.

Liste I.

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION : Octobre 2000.

DATE DE MISE À JOUR DE L'AMM : Mai 2017.