

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**MONOCRIXO L.P. 150 mg, gélule à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chlorhydrate de tramadol.....	150
mg	
Stéarate de saccharose.....	10,5
mg	

Pour une gélule à libération prolongée

Chaque gélule contient 150 mg de chlorhydrate de tramadol.

Excipient à effet notoire : Une gélule contient 10,5 mg de stéarate de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Gélule turquoise et blanche.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement des douleurs modérées à sévères (voir exemples en rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie**

Les gélules de MONOCRIXO doivent être administrées toutes les 24 heures.

La posologie de tramadol devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse individuelle de chaque patient. La posologie adaptée est celle qui soulage la douleur pendant 24 heures sans avoir d'effet indésirable ou avec des effets indésirables d'un niveau acceptable. La dose antalgique efficace la plus faible doit toujours être utilisée.

Pour les patients traités auparavant par tramadol à libération immédiate, leur dose totale quotidienne doit être calculée, et le traitement doit être initié avec la dose de MONOCRIXO la plus proche. La posologie doit être augmentée lentement afin de diminuer au maximum l'apparition d'effets indésirables transitoires.

MONOCRIXO ne doit en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire (voir également la rubrique 4.4). Si compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, un traitement répété ou au long cours par le tramadol est nécessaire, il convient alors de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant si possible des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, la poursuite du traitement est vraiment

nécessaire.

La dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas dépasser 400 mg, sauf circonstances cliniques particulières.

Posologie pour les groupes de patients particuliers

Adultes et enfants de plus de 12 ans: la posologie initiale habituelle est d'une gélule de 100 ou 200 mg par jour. Si cette posologie n'est pas efficace, elle doit être augmentée jusqu'à ce qu'un soulagement de la douleur soit obtenu.

Personnes âgées : un ajustement de dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients jusqu'à 75 ans ayant une fonction rénale et hépatique normale. Chez les patients âgés de plus de 75 ans l'élimination peut être retardée. Par conséquent, si nécessaire, l'intervalle entre les doses peut être prolongé en fonction des besoins du patient.

Patients avec une insuffisance rénale/dialyse : chez les patients avec une insuffisance rénale, l'élimination du tramadol peut être retardée. Chez ces patients, l'intervalle entre les doses doit être soigneusement évalué en fonction des besoins du patient. Le tramadol n'est pas recommandé pour des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Patients avec une insuffisance hépatique : chez les patients avec une insuffisance hépatique, l'élimination du tramadol peut être retardée. Chez ces patients, l'intervalle entre les doses doit être soigneusement évalué en fonction des besoins du patient. Le tramadol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir également 4.3). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, le tramadol n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4).

Enfants en dessous de 12 ans : non recommandé.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées en entier, sans les mâcher.

Objectifs du traitement et de son arrêt

Avant l'instauration du traitement avec MONOCRIXO, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doit être convenue avec le patient, conformément aux recommandations relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt ou d'ajuster la posologie du traitement si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin du traitement par tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Intoxication aiguë par l'alcool, les médicaments hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les psychotropes.
- Patients traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (voir rubrique 4.5).
- Insuffisance hépatique sévère.

- Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4).
- Allaitement, si un traitement au long cours est nécessaire (voir également la rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- En cas d'insuffisance respiratoire, le tramadol n'est pas recommandé.
- Le tramadol n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.
- 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 d'un sevrage de la morphine.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par tramadol et susceptibles de présenter des convulsions ou recevant d'autres traitements qui abaissent le seuil épiléptogène, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, les analgésiques centraux ou les anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par le tramadol qu'en cas de nécessité absolue. Des cas de convulsions ont été rapportés chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de tramadol dépassent la dose recommandée (400 mg).
- L'utilisation concomitante des agonistes-antagonistes opioïdes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).
- Risque lié à l'utilisation concomitante des gabapentinoïdes ou sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante de MONOCRIXO et des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) ou des sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma voire la mort. Compte tenu de ces risques, la prescription concomitante avec ces gabapentinoïdes ou sédatifs est réservée aux patients pour qui aucune autre alternative thérapeutique ne peut être envisagée. En cas de prescription de MONOCRIXO en association avec des gabapentinoïdes ou des sédatifs, la plus faible dose efficace doit être utilisée, et la durée de traitement doit être la plus courte possible.

Les patients doivent être suivis attentivement pour déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire ou de sédation. Dans ce contexte, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aidants de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

- 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:

- o Population % de prévalence
- o Africain/Éthiopien 29 %
- o Afro-américain de 3,4 % à 6,5 %
- o Asiatique de 1,2 % à 2 %
- o Caucasien de 3,6 % à 6,5 %
- o Grec 6,0 %
- o Hongrois 1,9 %
- o 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.

- Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. Le risque d'ACS augmente en fonction de la dose d'opioïdes utilisée. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

- Insuffisance surrénalienne

Les antalgiques opioïdes peuvent occasionnellement provoquer une insuffisance surrénalienne réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïde. Les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë ou chronique peuvent inclure par ex. douleur abdominale sévère, nausées et vomissements, hypotension artérielle, fatigue extrême, diminution de l'appétit et perte de poids.

Précautions d'emploi

- Le tramadol devra être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés aux crises d'épilepsie, ou présentant des troubles biliaires, chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients présentant un traumatisme crânien, une altération de l'état de conscience sans cause évidente, des troubles respiratoires d'origine centrale ou des troubles de la fonction respiratoire, ou une élévation de pression intra-crânienne.
- Aux doses thérapeutiques, le tramadol peut entraîner des symptômes de sevrage.
- Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage des opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
- Aux doses recommandées le tramadol est peu susceptible d'induire une dépression respiratoire cliniquement pertinente. La prudence devra cependant être de rigueur en cas d'administration de tramadol aux patients présentant une dépression respiratoire ou une sécrétion bronchique excessive et chez les patients recevant également des dépresseurs du système nerveux central.
- Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
- Tolérance et trouble de l'usage d'opioïdes (abus et pharmacodépendance)

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

Avant l'instauration du traitement par MONOCRIXO et pendant toute la durée du traitement, les objectifs thérapeutiques et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes du TUO. Si ces signes apparaissent, il est conseillé aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter les signes de consommation excessive de médicament (par ex. des demandes de renouvellement trop précoces). Cela inclut l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste en toxicomanie.

- **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 rubrique 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 sérotoninergiques 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 sérotoninergiques, 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.

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

Associations contre-indiquées

+ IMAO non sélectifs

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

+ IMAO sélectifs A

Par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs. Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

+ IMAO sélectifs B

Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

En cas de traitement récent avec des IMAO, un délai de 2 semaines doit être respecté avant la mise en route d'un traitement par tramadol (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'effet sur la vigilance peut rendre la conduite de véhicules et l'utilisation de machines dangereuses. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques

Risque de diminution de l'effet antalgique et de sa durée dû à la diminution des concentrations plasmatiques du tramadol.

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

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

Associations à prendre en compte

+ L'association des médicaments à base de tramadol et de sérotonine, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs de la MAO (voir section 4.3), les anti-dépresseurs tricycliques et la mirtazapine peuvent causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

+ Autres dérivés morphiniques (comprenant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution) et barbituriques

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

+ Autres dépresseurs du système nerveux central, tels qu'autres dérivés morphiniques (y compris antitussifs et traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, gabapentinoides, thalidomide et baclofène

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

+Gabapentinoides ou sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante des opioïdes avec des gabapentinoides (gabapentine ou prégabaline) ou des sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès en raison de son effet dépresseur additif sur le système central. La posologie et la durée du traitement concomitant doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

En fonction des besoins cliniques, une évaluation du taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement en cas de co-administration de tramadol avec des dérivés de la warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.

+ Autres médicaments inhibiteurs des CYP3A4, tels que le ketoconazole et l'érythromycine

Inhibition du métabolisme du tramadol (N-déméthylathion) et probablement également du métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée.

+ Le tramadol peut entraîner des convulsions et augmenter le risque d'entraîner des convulsions de divers traitements tels que les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (IRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les anti-dépresseurs tricycliques, les anti-psychotiques et les médicaments diminuant le seuil épileptogène (comme le bupropion, la mirtazapine et le tétrahydrocannabinol).

Dans un nombre limité d'études, l'utilisation pré ou post-opératoire de l'antagoniste antiémétique 5-HT₃, l'ondansétron, a augmenté le besoin en tramadol chez les patients souffrant de douleur post-opératoire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable de ne pas utiliser MONOCRIXO pendant le premier trimestre de la grossesse. A partir du deuxième trimestre, une utilisation prudente est ponctuellement possible.

Chez l'homme, il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer l'effet tératogène du tramadol au cours du premier trimestre de la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais une fœtotoxicité due à une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3).

Comme les autres analgésiques opiacés

Durant le premier trimestre, l'utilisation chronique du tramadol peut induire, quelle que soit la dose, un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. A la fin de la grossesse, des doses élevées, même pour un traitement de courte durée, peuvent entraîner une dépression respiratoire 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.

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

Le tramadol peut entraîner une somnolence pouvant être potentialisée par l'alcool et les autres dépresseurs du système nerveux central. Si le patient présente cet effet, il ne doit pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés sont les nausées et les vertiges, qui surviennent chez plus de 10 % des patients.

Les effets sont classés comme suit :

- très fréquent (? 1/10) ;
- fréquent (entre 1/100 et 1/10) ;
- peu fréquent (entre 1/1 000 et 1/100) ;
- rare (entre 1/10 000 et 1/1 000) y compris les cas isolés.

Troubles cardiovasculaires

Peu fréquent (? 1/1000, <1/100): effet 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.

Rare (? 1/10000, <1/1000): bradycardie, augmentation de la pression artérielle

Troubles du système nerveux

Très fréquent (? 1/10): vertiges

Fréquent (? 1/100 et <1/10): céphalées, somnolence

Rare (? 1/10000, <1/1000): modifications de l'appétit, paresthésie, tremblements, dépression respiratoire, convulsions épileptiformes, contractions musculaires involontaires, anomalies de la coordination, syncope. Si les doses recommandées sont largement dépassées et si d'autres dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante (voir rubrique 4.5), une

dépression respiratoire peut survenir.

Des convulsions épileptiformes sont survenues principalement après l'administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant avec des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Indéterminée : syndrome sérotoninergique

Troubles psychiatriques

Rare (? 1/10000, <1/1000): hallucinations, confusion, troubles du sommeil, anxiété et cauchemars.

Des réactions psychiques indésirables peuvent survenir après l'administration de MONOCRIXO, qui varient individuellement en intensité et en nature (en fonction de la réactivité individuelle et de la durée du traitement). Il s'agit de troubles de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), de modifications de l'activité (habituellement une diminution, occasionnellement un accroissement) et de modifications des capacités cognitives et sensorielles (par exemple, la capacité décisionnelle, des troubles de la perception). Une dépendance peut apparaître.

Troubles visuels

Rare (? 1/10000, <1/1000): flou visuel

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare (? 1/10000, <1/1000): dyspnée

Une aggravation de l'asthme a été rapportée, bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

Indéterminé : hoquet

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent (? 1/10): nausées

Fréquent (? 1/100 et <1/10): vomissements, constipation, sécheresse de bouche

Peu fréquent (? 1/100 et <1/10): haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, ballonnement), diarrhée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent (? 1/100 et <1/10): sueurs

Peu fréquent (? 1/100 et <1/10): réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire)

Troubles musculo-squelettiques

Rare (? 1/10000, <1/1000): faiblesse musculaire

Troubles du système hépatobiliaire

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

Troubles du système rénal et urinaire

Rare (? 1/10000, <1/1000): troubles mictionnels (difficulté à uriner, dysurie et rétention urinaire)

Troubles généraux

Fréquents (? 1/100 et <1/10): fatigue

Rare (? 1/10000, <1/1000): réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, oedème angioneurotique) et anaphylaxie, syndromes de sevrage, analogues à ceux survenant lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

D'autres symptômes rarement observés lors de l'arrêt du traitement avec tramadol sont: attaques de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes inhabituels.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : hypoglycémie

Pharmacodépendance

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Comme pour les autres analgésiques opioïdes, les symptômes typiques du surdosage sont: myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaires, sédation, coma, convulsions et dépression respiratoire.

Des mesures de soutien devront être prises: le traitement d'un surdosage impose le maintien d'une ventilation et de fonctions cardiovasculaires adéquates. En cas de dépression respiratoire, la naloxone peut être utilisée. Le diazépam peut être utilisé en cas de convulsions.

Le tramadol est peu éliminé par hémodialyse ou par hémofiltration.

En conséquence, l'hémodialyse et l'hémofiltration seules ne sont pas des traitements appropriés de l'intoxication aiguë par le tramadol.

L'évacuation du médicament non absorbé par lavage gastrique est utile, en particulier pour les formes à libération prolongée.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analgésique opioïde, code ATC: N02AX02.

Le tramadol est un antalgique d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , κ et δ avec une affinité supérieure pour les récepteurs μ . Les autres mécanismes qui contribuent aux effets antalgiques sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a une activité antitussive. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet déprimeur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire sont peu marqués. La puissance estimée du tramadol est de 6 à 10 fois inférieure à celle de la morphine. L'efficacité antalgique de MONOCRIXO a été démontrée chez des patients souffrant d'arthrose.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le tramadol est presque totalement absorbé, et la biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. Le tramadol est métabolisé en O-déméthyltramadol, qui possède un effet antalgique chez le rongeur. La demi-vie d'élimination du tramadol est d'environ 6 heures. La demi-vie d'élimination est prolongée jusqu'à 9 h avec les gélules de MONOCRIXO, compte tenu du temps d'absorption.

Après administration orale de MONOCRIXO 200 mg à jeun, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est de 299,59 ng/ml-1 (240-300 ng/ml). Le T_{max} médian est de 9,59 heures (9-12 heures).

La biodisponibilité de MONOCRIXO est totale et correspond, à dosage identique, à celle d'une forme orale de 50 mg à libération immédiate.

La pharmacocinétique de MONOCRIXO n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

En outre, à l'état d'équilibre, une gélule MONOCRIXO 200 mg a un profil de biodisponibilité qui correspondrait à un produit absorbé immédiatement (gélules à 50 mg de tramadol à libération immédiate). La dispersion des patients participant à l'étude n'a pas été supérieure à celle du groupe de référence.

Distribution

Le tramadol possède une forte affinité tissulaire avec un volume apparent de distribution de 203 $\pm$ 40 litres après administration orale chez des volontaires sains. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Biotransformation

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

L'inhibition de l'un ou des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs.

Elimination

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

Linéarité/non-linéarité

Le tramadol et son métabolite O-déméthylé possèdent un profil pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques, confirmé par une étude de proportionnalité à dose unique des gélules de 100 mg, 150 mg et 200 mg.

La relation entre la concentration plasmatique et l'effet antalgique est dose-dépendante, mais peut varier considérablement dans des cas particuliers. Une concentration plasmatique de 100 à 300 ng/ml, est habituellement efficace.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, stéarate de saccharose, hypromellose, talc, polysorbate 80, dispersion de polyacrylate à 30 pour cent (EUDRAGIT NE 30D), siméticone, stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : indigotine (E 132), dioxyde de titane (E171), gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 15, 20, 30, 50 et 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

THERABEL LUCIEN PHARMA

18 RUE CAMILLE PELLETAN

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 362 475 8 1: 10 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 362 476 4 2: 15 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 362 477 0 3: 20 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 362 478 7 1: 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 362 479 3 2: 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Prescription limitée à 12 semaines.