

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

TRAMFIZ 50

(Chlorhydrate de Tramadol Gélules BP 50 mg)

Logo du laboratoire:



ACTON PHARMA PRIVATE LIMITED.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAMFIZ 50 (Chlorhydrate de Tramadol 50 mg gélules)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient :

Chlorhydrate de Tramadol : 50 mg

Sr. No.	Désignation	Spécification	Qté / Comprimés
1	Chlorhydrate de Tramadol	BP	51.00 mg
2	Lactose	BP	50.00 mg
3	Dioxyde de silice colloïdal	BP	3.00 mg
4	Crosscarmellose sodique	BP	5.00 mg
5	Talc purifié	BP	5.00 mg
6	Amidon de maïs	BP	6.00 mg
7	Cellulose microcristalline	BP	5.00 mg
8	Sodium méthyl parabène	BP	1.300 mg
9	Sodium propyl parabène	BP	0.330 mg
10	Stearate de magnésium	BP	2.00 mg
11	Lauryl Sulfate de Sodium	BP	2.00 mg
12	EHG Capsules green/yellow size 4	IHS	1.00 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE:

Analgésiques à action centrale.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte telles que les douleurs post traumatiques, les fortes névralgies, les douleurs tumorales.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration : orale

TRAMFIZ 50, peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie du Tramadol doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

- Douleurs aiguës :

La dose d'attaque est de 100 mg (2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

- Douleurs chroniques :

La dose d'attaque est de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 gélules) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 gélules).

- A partir de 75 ans, il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises (toutes les 9 heures).
- En cas d'insuffisance hépatique : réduire la dose unitaire de moitié ou augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises (toutes les 12 heures).
- En cas d'insuffisance rénale : augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises (toutes les 12 heures pour une clairance de la créatinine < 30 ml/min). Eviter d'utiliser le Tramadol si la clairance de la créatinine est < 10 ml/min.

4.3 Contre-indications

Ne prenez jamais TRAMFIZ 50 dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des composants contenus dans ce médicament, ou aux opiacés.
- Intoxication aiguë ou surdosage avec les produits dépresseurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques...),
- Traitement simultané ou récent (arrêt de moins de 15 jours) par les antidépresseurs,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Insuffisance hépato cellulaire sévère,
- Clairance de la créatinine est < 10 ml/min.
- Enfant de moins de 12 ans,

- En cas de traitement prolongé, l'allaitement est contre-indiqué,
- Epilepsie non contrôlée par un traitement,

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation prolongée de ce médicament peut conduire à un état de dépendance. Respectez la prescription de votre médecin.

Ce médicament n'est pas adapté dans le traitement de sevrage ou de substitution chez les toxicomanes.

Ce médicament peut être responsable de convulsions à doses thérapeutiques et en particulier en cas de prise de forte dose (> 400 mg/jour) et d'association avec les produits qui abaissent le seuil épileptogène.

Les patients épileptiques contrôlés ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par le Tramadol qu'en cas de nécessité absolue.

Il est déconseillé de consommer des boissons alcoolisées pendant le traitement.

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.

Le Tramadol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypertension intracrânienne, un traumatisme crânien, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Associations contre-indiquées

+ IMAO non sélectifs (iproniazide)

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

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: moclobémide, toloxatone

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: sélégiline

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

+ Linézolide

Par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs.

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

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.

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

+ Carbamazépine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.

+ Naltrexone

Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

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

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.

+ Autres médicaments sédatifs: autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H₁ sédatifs, anxiolytiques autres que benzodiazépines

(méprobamate), hypnotiques, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène

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

+ 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.

+ Médicaments abaissant le seuil épileptogène, notamment les antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénone), la méfloquine, le bupropion.

Risque accru de convulsions.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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

Allaitement : Environ 0,1% de la dose de Tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait. Une administration ponctuelle de Tramadol semble être sûre pour le nouveau-né. Si le traitement est nécessaire pendant plusieurs jours, l'allaitement doit être interrompu. En cas de traitement au long cours, l'allaitement est contre-indiqué.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

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

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machine est attirée sur le fait que cette spécialité peut entraîner un risque d'altération de la vigilance. Ce risque est majoré en cas de prise concomitante d'alcool ou de médicaments dépresseurs du système nerveux central.

4.8 Effets indésirables

Il est à noter des cas de:

- troubles neuropsychiques (en fonction de la réactivité individuelle et principalement chez les personnes âgées) à type de confusion et exceptionnellement à type d'hallucination et/ou délire,
- des convulsions principalement après l'administration de doses élevées ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil épileptogène ou qui déclenchent eux-mêmes des convulsions.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont ceux de la classe des opiacés tels que:

- nausées, vomissements,
- somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise,
- sécheresse buccale,
- constipation en cas de prise prolongée.

Plus rarement ont été rapportés:

- douleurs abdominales, rash, asthénie, euphorie, troubles mineurs de la vision,
- troubles de la régulation cardio-vasculaire: tachycardie, hypotension, palpitations, élévation de la pression artérielle.

Très rarement ont été rapportés:

- réaction anaphylactique à type d'urticaire, d'œdème de Quincke, de bronchospasme ainsi que des cas exceptionnels de choc anaphylactique pouvant être fatal,
- troubles mictionnels à type de dysurie et/ou de rétention urinaire,
- troubles de la fréquence respiratoire. Une dépression respiratoire peut survenir si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées ou si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante,
- cas de dépendance, de syndrome de sevrage après utilisation au long cours, comportant des symptômes tels que: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
- D'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant: attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC.

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

4.9 Surdosage

Les signes de surdosage sont: myosis, vomissements, collapsus cardio-vasculaire, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, coma et convulsions.

Les premiers gestes thérapeutiques seront le maintien des fonctions respiratoire et cardio-vasculaire et le transfert en urgence en milieu hospitalier.

La naloxone peut être utilisée en cas de dépression respiratoire, sous couvert d'un contrôle des fonctions respiratoires.

Le diazépam peut être utilisé en cas de convulsions.

Le tramadol est peu ou pas hémodialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

TRAMFIZ (tramadol hcl) contient du tramadol, un analgésique opioïde synthétique à action centrale. Bien que son mode d'action ne soit pas complètement compris, des tests chez l'animal semblent indiquer l'existence d'au moins deux mécanismes complémentaires: la liaison du métabolite parent et du métabolite M1 aux récepteurs opioïdes μ et la faible inhibition de la recapture de la norépinéphrine et de la sérotonine.

L'activité des opioïdes est due à la fois à la liaison de faible affinité du composé parent et à la liaison de plus forte affinité du métabolite O-déméthylé M1 aux récepteurs μ -opioïdes. Dans les modèles animaux, M1 est jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol dans la production d'analgésie et 200 fois plus puissant dans la fixation des opioïdes μ . L'analgésie induite par le tramadol n'est que partiellement antagonisée par la naloxone, antagoniste des opiacés, dans plusieurs tests chez l'animal. La contribution relative du tramadol et de M1 à l'analgésie humaine dépend des concentrations plasmatiques de chaque composé. Il a été démontré que le tramadol inhibe la recapture de la norépinéphrine et de la sérotonine in vitro, tout comme certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes peuvent contribuer indépendamment au profil analgésique global de TRAMFIZ (tramadol hcl). L'analgésie chez l'homme commence environ une heure après l'administration et atteint son maximum dans les deux à trois heures environ.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

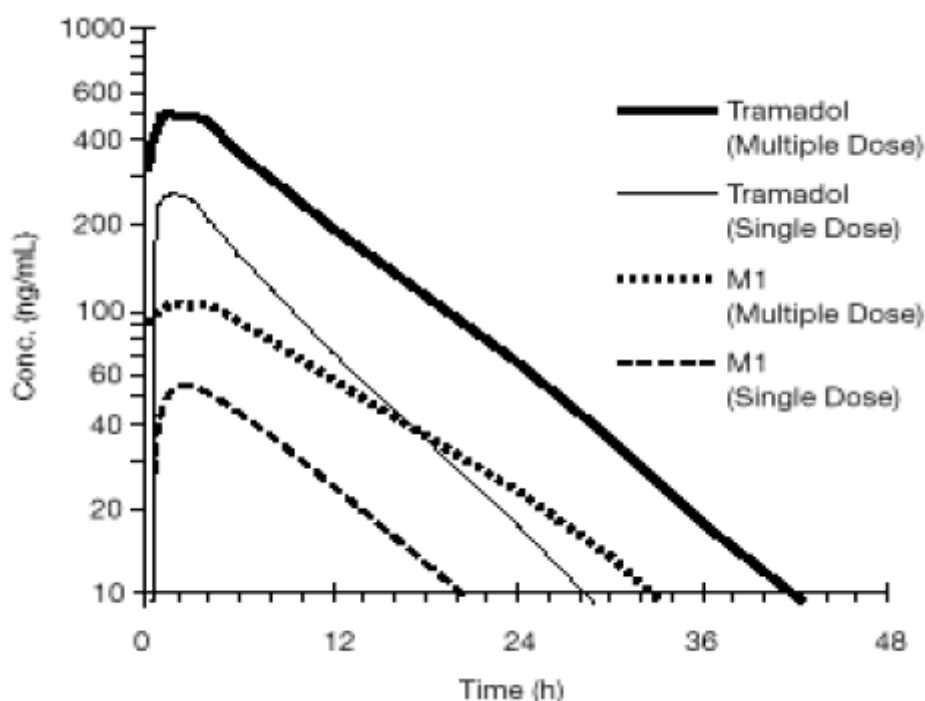
L'activité analgésique de TRAMFIZ (tramadol hcl) est due à la fois à la molécule mère et au métabolite M1. Le tramadol est administré sous forme de racémate et les formes [-] et [+] des deux tramadol et M1 sont détectées dans la circulation. La pharmacocinétique linéaire a été observée après l'administration de doses multiples de 50 et de 100 mg à l'état d'équilibre.

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose orale de 100 mg est d'environ 75%. La concentration plasmatique maximale moyenne du tramadol et du M1 racémiques se produit respectivement deux et trois heures après l'administration chez les adultes en bonne santé. En général, les deux énantiomères du tramadol et de M1 suivent une évolution parallèle dans le corps après des doses uniques et multiples, bien que de petites différences (environ 10%) existent dans la quantité absolue de chaque énantiomère présent.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du tramadol et de M1 sont atteintes dans les deux jours suivant l'administration quatre fois par jour. Il n'y a aucune preuve d'auto-induction (voir Figure 1 et Tableau 1 ci-dessous).

Figure 1: Profils de concentration moyenne de tramadol et de plasma M1 après une dose unique de 100 mg par voie orale et après vingt-neuf doses de 100 mg de chlorhydrate de tramadol par voie orale



L'administration orale de TRAMFIZ (tramadol hcl) avec des aliments n'affecte pas significativement son taux ou son degré d'absorption. Par conséquent, TRAMFIZ (tramadol hcl) peut être administré sans égard à la nourriture.

Distribution

Le volume de distribution du tramadol était respectivement de 2,6 et 2,9 litres / kg chez les hommes et les femmes après une dose intraveineuse de 100 mg. La liaison du tramadol aux

protéines plasmatiques humaines est d'environ 20% et la liaison semble également indépendante de la concentration jusqu'à 10 µg / mL. La saturation de la liaison aux protéines plasmatiques se produit uniquement à des concentrations en dehors de la plage cliniquement pertinente.

Métabolisme

Le tramadol est largement métabolisé après administration orale par un certain nombre de voies, y compris CYP2D6 et CYP3A4, ainsi que par conjugaison du parent et des métabolites. Environ 30% de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée, alors que 60% de la dose est excrétée sous forme de métabolites. Le reste est excrété sous forme de métabolites non identifiés ou inextractables. Les principales voies métaboliques semblent être la N-et O-déméthylation et la glucuronidation ou la sulfatation dans le foie. Un métabolite (O-desméthyltramadol, noté M1) est pharmacologiquement actif dans des modèles animaux. La formation de M1 dépend du CYP2D6 et, en tant que telle, peut être inhibée, ce qui peut affecter la réponse thérapeutique. Environ 7% de la population présente une activité réduite de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P-450. Ces personnes sont des «métaboliseurs médiocres» de la débrisoquine, du dextrométhorphan, des antidépresseurs tricycliques, entre autres médicaments. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des études de phase I chez des sujets sains, les concentrations de tramadol étaient environ 20% plus élevées chez les «métaboliseurs lents» que chez les «métaboliseurs extensifs», alors que les concentrations de M1 étaient inférieures de 40%. Un traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP2D6 tels que la fluoxétine, la paroxétine et la quinidine pourrait entraîner des interactions médicamenteuses significatives. Des études in vitro sur les interactions médicamenteuses dans les microsomes hépatiques humains indiquent que les inhibiteurs du CYP2D6, tels que la fluoxétine et son métabolite, la norfluoxétine, l'amitriptyline et la quinidine, inhibent le métabolisme du tramadol à des degrés divers concentrations de M1. L'impact pharmacologique total de ces altérations en termes d'efficacité ou d'innocuité est inconnu. L'utilisation concomitante d'INHIBITEURS de la recapture de SEROTONIN et d'INHIBITEURS DE LA MAO peut accroître le risque d'effets indésirables, y compris le syndrome convulsif et le syndrome sérotoninergique.

Élimination

Le tramadol est principalement éliminé par métabolisme par le foie et les métabolites sont éliminés principalement par les reins. Les demi-vies d'élimination plasmatique terminale moyennes du tramadol racémique et du racémique M1 sont respectivement de $6,3 \pm 1,4$ et de

7,4 ± 1,4 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique du tramadol racémique est passée d'environ six heures à sept heures après l'administration de doses multiples.

5.3 Données de sécurité préclinique

La surveillance après commercialisation a révélé de rares cas de toxicité à la digoxine et d'altération de l'effet de la warfarine, y compris une élévation des temps de prothrombine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, talc purifié, lactose, croscarmellose sodique.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament doit être conservé à l'abri de la lumière, en dessous de 30°C.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

1 plaquette de 10 gélules.

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste II

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION MARKETING**Acton Pharma Private Limited**

49-A, Navyug Apts, F-Block, Vikas Puri,

New Delhi-110018

India.

Téléphone: 91-22-20871004

8. NOM ET ADRESSE DE FABRICATION**Trugen Pharmaceuticals Private Limited**

Vill-Tejjupur, near Chudiala Railway station

Roorkee-Haridwar

India.

9. DATE DE PREMIÈRE PRÉSÉLECTION/ DERNIER RENOUVELLEMENT

--

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

06/2018.