

## MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

MONOALGIC L.P. 100 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)  
MONOALGIC L.P. 200 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)  
MONOALGIC L.P. 300 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)  
chlorhydrate de tramadol

### DENOMINATION

MONOALGIC L.P. 100 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)  
MONOALGIC L.P. 200 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)  
MONOALGIC L.P. 300 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L.P. 100 mg :  
Chlorhydrate de tramadol ..... 100 mg.

L.P. 200 mg :  
Chlorhydrate de tramadol ..... 200 mg.

L.P. 300 mg :  
Chlorhydrate de tramadol ..... 300 mg.

*Excipients : Kollidon SR (povidone et polyvinylacétate), Contramid (phosphate de diamidon hydroxypropylé) (E1442), gomme xanthane, huile végétale hydrogénée, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.*

### FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.  
Comprimé blanc et rond.

### DONNES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques :

Traitement des douleurs modérées à sévères.

#### Posologie et mode d'administration :

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

Les comprimés doivent être pris entiers avec une quantité suffisante de boisson sans être mâchés ni fractionnés. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Plusieurs dosages de MONOALGIC LP (UNE PRISE QUOTIDIENNE) sont disponibles. Le dosage le plus approprié compte tenu de la posologie requise devra être utilisé.

Adultes et adolescents (de plus de 12 ans) :

La dose initiale est de un comprimé LP à 100 mg une fois par jour. La dose habituelle est de un comprimé LP à 200 mg une fois par jour, à prendre de préférence en fin de journée. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la posologie peut être augmentée par paliers de 100 mg jusqu'à 300 mg ou au maximum 400 mg en une prise par jour.

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.

MONOALGIC L.P. ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur 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 la poursuite du traitement est nécessaire.

#### Enfants (moins de 12 ans):

MONOALGIC L.P. n'est pas recommandé pour le 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, en l'absence de donnée d'efficacité et de sécurité disponibles, ce traitement n'est pas recommandé.

#### Insuffisance rénale / dialyse et insuffisance hépatique :

MONOALGIC L.P. n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et/ou hépatique modérée à sévère en l'absence de données d'efficacité et de sécurité disponibles.

CTJ : 0,45 à 1,48 euros

#### Contre-indications :

- hypersensibilité connue au tramadol ou à l'un des excipients ;
- intoxications aiguës ou surdosage avec des produits déprimeurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques opioïdes...) ;
- traitement simultané ou récent (moins de 15 jours) par les IMAO (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- épilepsie non contrôlée par un traitement (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) ;
- allaitement si un traitement au long cours est nécessaire (voir rubrique 4.6) ;
- association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide), IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone), IMAO sélectifs B (sélégiline), au linézolide (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

#### Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

##### **Mises en garde spéciales :**

L'utilisation prolongée sur plusieurs mois peut éventuellement conduire à un état de dépendance. Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale stricte.

Le tramadol n'est pas adapté au traitement de sevrage ou 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.

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 épiléptogène (cf. 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.

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.

La prise d'alcool pendant le traitement est déconseillée.

## 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 (cf. Données de sécurité précliniques).

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.

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

### 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 dangereuse 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 la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénone), la méfloquine, le bupropion** : Risque accru de convulsions.

### 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.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais une foetotoxicité à fortes doses due à une toxicité maternelle.

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

#### Comme pour les autres antalgiques opiacés :

Durant le dernier trimestre, l'utilisation chronique du tramadol peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né, quelle que soit la posologie utilisée. En fin de grossesse, des posologies élevées, même en cas de traitement bref, peuvent entraîner une détresse respiratoire chez le nouveau-né.

#### Allaitement :

Le tramadol et ses métabolites ont été détectés en faible quantité dans le lait humain. Un nourrisson est susceptible d'ingérer 0.1 % d'une dose unique administrée à la mère. Une administration unique de tramadol ne nécessite pas en général l'interruption de l'allaitement. En cas d'administration répétée sur plusieurs jours, c'est à dire sur plus de 2 ou 3 jours, l'allaitement devra être interrompu. L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement prolongé après l'accouchement (cf. Contre-indications).

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

Le tramadol peut entraîner un état vertigineux et/ou une somnolence. Il peut par conséquent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, même si le mode d'administration a été correctement suivi. Cet effet peut apparaître en début de traitement et être potentialisé par l'alcool et la prise simultanée d'autres dépresseurs du SNC ou d'antihistaminiques. Si les patients ressentent ce type d'effets, il est nécessaire de leur conseiller de ne pas conduire ni d'utiliser de machines.

### Effets indésirables :

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

#### Troubles du système cardiovasculaire :

- peu fréquents (< 1 %) : 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.

. rare (< 0,1 %) : bradycardie, augmentation de la pression artérielle.

#### Troubles du système nerveux central et périphérique :

- très fréquents (> 10 %) : vertiges

- fréquents (1-10 %) : céphalées, confusion

- rares (< 0,1 %) : modifications de l'appétit, paresthésie, tremblements, dépression respiratoire, convulsions épileptiformes.

- 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 (cf. Interactions avec d'autres médicaments ou autres formes d'interactions).

Des convulsions épileptiformes sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène ou provoquent l'apparition de convulsions (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments ou autres formes d'interactions).

#### Troubles psychiatriques :

- rares (< 0,1 %) : hallucinations, confusion, troubles du sommeil et cauchemars. On peut également observer après l'administration de MONOALGIC L.P. différents effets indésirables 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).

#### Troubles visuels :

- rares (< 0,1 %) : flou visuel

#### Troubles du système respiratoire :

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

#### Troubles gastro-intestinaux :

- très fréquent (> 10 %) : nausées

- fréquent (1 - 10 %) : vomissements, constipation, sécheresse de la bouche

- peu fréquent (< 1 %) : irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, flatulences).

#### Troubles cutanés et des appendices :

- fréquent (1 - 10 %) : sueurs

- peu fréquent (< 1 %) : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

#### Troubles du système neuro-musculaire :

- rares (< 0,1 %) : faiblesse musculaire

#### Troubles du système hépato-biliaire :

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

#### Troubles du système urinaire :

- rares (< 0,1 %) : troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire)

#### Corps entier :

- rares (< 0,1 %) : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, oedème 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 rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC.

#### 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, notamment le maintien des fonctions respiratoires et cardio-circulatoires. Evacuer le contenu de l'estomac en provoquant des vomissements (chez le patient conscient) ou en procédant à un lavage gastrique si le surdosage est très récent. Ceci ne doit pas retarder l'administration (répétée) de charbon activé pour prévenir l'absorption du tramadol. 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.

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

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques opioïdes.  
Code ATC : N02AX02

Le tramadol est un analgésique opioïde à action centrale. Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\sigma$ , et  $\kappa$ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\mu$ . 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 présentent 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 d'une dose unique de MONOALGIC LP, l'absorption est quasi totale (> 90 %).

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 ( $Vd.\beta = 203 \pm 40$  litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Après administration unique à jeun d'un comprimé de MONOALGIC L.P. 200 mg, la concentration plasmatique moyenne ( $C_{max}$ ) de  $241 \pm 62$  ng/ml est atteinte après une durée médiane ( $t_{max}$ ) de 6 heures.

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 est de l'ordre de 6 heures, indépendamment de la voie 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 (6 volontaires sains) est de 7,9 heures (extrêmes de 5,4 à 9,6 heures) et similaire à celle du tramadol.

L'inhibition de l'un ou des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6, iso-enzymes responsables de biotransformation du tramadol, peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de l'un de son métabolite actif. A ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été révélée.

Le tramadol et ses métabolites sont excrétés pratiquement complètement dans les urines. 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 recommandé.

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

### **Données de sécurité précliniques :**

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, les études hématologiques, biochimiques et histologiques n'ont montré aucun signe en faveur de modifications liées au principe actif. Des manifestations neurologiques centrales sont survenues 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 posologies de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont provoqué des effets toxiques chez les rates gestantes et un accroissement de la mortalité néonatale. On a observé dans la descendance des retards de croissance sous forme d'anomalies de l'ossification et des retards à l'ouverture vaginale et oculaire.

La fertilité des animaux mâles n'a pas été altérée. Après des doses plus élevées ( $\geq 50$  mg/kg/jour), les femelles ont présenté une réduction du taux de gestation.

Chez le lapin, on a mis en évidence des effets toxiques chez les mères à partir de doses de 125 mg/kg et des anomalies squelettiques dans la descendance.

On a retrouvé dans certains tests in vitro des signes en faveur d'un effet mutagène. Les études in vivo n'ont pas montré de tels effets. Selon l'expérience acquise à ce jour, le tramadol peut être considéré comme non mutagène.

Des études ont été effectuées chez le rat et la souris sur le potentiel carcinogène du chlorhydrate de tramadol. L'étude chez le rat n'a montré aucun signe en faveur d'un accroissement de la fréquence des tumeurs, lié au principe actif. Dans l'étude chez la souris, on a noté un accroissement de la fréquence des adénomes hépatocellulaires chez les animaux mâles (accroissement dose-dépendant non significatif à partir de 15 mg/kg) et un accroissement des tumeurs pulmonaires chez les femelles pour tous les groupes posologiques (accroissement significatif, mais non dose-dépendant).

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Précautions particulières de conservation :**

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

## **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

L.P. 100 mg : 367 871-9 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Alu) – Prix : 6,79 euros - Remb. Séc. Soc. : 65 %. Agréés Collect.

L.P. 200 mg : 367 942-3 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Alu) – Prix : 11,15 euros - Remb. Séc. Soc. : 65 %. Agréés Collect.

L.P. 300 mg : 368 091-7 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/ACLAR/Alu) – Prix : 15,51 euros - Remb. Séc. Soc. : 65 %. Agréés Collect.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

### **EXPLOITANT**

sanofi-aventis france

1-13 bd Romain Rolland

75014 Paris

Tel : 01 57 63 23 23

Information médicale et pharmacovigilance : Tel. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

**DATE DE REVISION**  
Novembre 2006/V1