

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BIODALGIC 50 mg, comprimé effervescent

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tramadol (chlorhydrate)..... 50,00 mg

Pour un comprimé effervescent.

Excipients à effet notoire : aspartam (source de phénylalanine), lactose, sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à intense de l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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 comprimés) suivie de 50 ou 100 mg (1 ou 2 comprimés) toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 comprimés).

Douleurs chroniques :

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

- 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.

Mode d'administration

Voie orale.

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé dans un peu d'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux opiacés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Intoxication aiguë ou surdosage avec des produits déprimeurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques...).

- Traitement simultané ou récent (arrêt de moins de 15 jours) par les IMAO.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépato cellulaire sévère.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Allaitement, si un traitement au long cours est nécessaire (voir rubrique 4.6).
- Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4).
- Association avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine (voir rubrique 4.5).
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé :

- Pendant la grossesse,
- En association avec la carbamazépine.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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.

Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique et psychique peuvent survenir, particulièrement après une utilisation au long cours. 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.

L'utilisation du tramadol chez les patients sous anti-vitaminiques K est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Le tramadol doit être utilisé avec prudence chez le patient diabétique en raison du risque d'hypoglycémie.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque de convulsions est accru si les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).

Les patients épileptiques 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.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase.

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'intermédiaire d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme chez le patient, l'effet analgésique attendu pourra ne pas être obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque, même à dose recommandée, de manifestation d'effets indésirables liés à la toxicité des opiacés. Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas.

Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population % de prévalence

Africain/Ethiopien 29 %
Afro-américain de 3,4 % à 6,5 %
Asiatique de 1,2 % à 2 %
Caucasien de 3,6 % à 6,5 %
Grec 6,0 %
Hongrois 1,9 %
Européen du nord de 1 % à 2 %

Utilisation post-opératoire 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.

Syndrome sérotoninergique

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

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

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

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

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 5.3).

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

Le tramadol 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.

Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez le sujet âgé, du fait du risque de chute et de perte de connaissance. Ce médicament contient 214 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 10,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient de l'aspartam. Il faut noter qu'il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

4.5. 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 tétrahydrocannabinol).

L'usage thérapeutique concomitant de tramadol et de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

(IRSN), les inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peuvent causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

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

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol et les fluoroquinolones.

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ IMAO irréversibles (iproniazide)

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

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

Associations déconseillées

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

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

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

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

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 réversibles 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 faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamine K

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR.
Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

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

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

+ Autres médicaments abaissant le seuil 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études animales, utilisant le tramadol, ont montré à des doses très élevées des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Des effets tératogènes n'ont pas été mis en évidence. Le tramadol traverse la barrière placentaire. On ne dispose pas de preuves suffisantes, concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine. BIODALGIC 50 mg, gélule ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes.

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

L'altération possible de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, notamment en cas d'absorption concomitante de boissons alcoolisées ou de médicaments déprimeurs du système nerveux central.

4.8. Effets indésirables

Système - Organe	Très fréquents (1 patient sur 10)	Fréquents (1 à 10 patient sur 100)	Rares (1 à 10 patient sur 1000)	Très rarement (1 à 10 patient sur 10 000)	Fréquence indéterminée (Fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques (à type d'urticaire, d'œdème de Quincke, de bronchospasme ainsi que des cas exceptionnels de choc anaphylactique pouvant être fatal)	
Affections du système nerveux central	Somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise		Syncope, contractions musculaires involontaires		Syndrome sérotoninergique
Affections cardiaques		Tachycardie, hypotension, palpitations, élévation de la pression artérielle			
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, bouche sèche, constipation	Douleurs abdominales			
Affections cutanées et des tissus sous-cutanés		Rash			
Affections urinaires et rénales				Troubles mictionnels à type de dysurie et/ou de rétention urinaire	
Affections visuelles		Troubles mineurs de la vision			
Affections hépatobiliaires					Cholestase (tramadol seul) Cytolyse hépatique (surtout en association au paracétamol) Elévation des enzymes hépatiques
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Troubles de la fréquence respiratoire. Une dépression respiratoire peut survenir si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées ou si d'autres médicaments déprimeurs centraux sont administrés de façon concomitante.	hoquet
Affections générales et		Asthénie, euphorie.			

Système - Organe	Très fréquents (1 patient sur 10)	Fréquents (1 à 10 patient sur 100)	Rares (1 à 10 patient sur 1000)	Très rarement (1 à 10 patient sur 10 000)	Fréquence indéterminée (Fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles)
anomalies au site d'administration					
Affections psychiatriques				Symptômes de sevrage (attaque de panique, anxiété sévère, hallucination, paresthésies, acouphènes, autres troubles de SNC)	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 (voir rubrique 4.4).
Affections de métabolisme et de la nutrition					Hypoglycémie Hyponatrémie

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

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.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

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

Le tramadol est un analgésique central dont l'efficacité est due à la synergie, aux doses thérapeutiques :

- D'un effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ ,
- D'un effet monoaminergique central dû à une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale.

Comme les autres produits de cette classe, le tramadol possède des propriétés antitussives. Les effets sur le tractus gastro-intestinal sont faibles aux doses thérapeutiques. Les effets déprimeurs respiratoires du tramadol sont moindres que ceux de la morphine. Les études réalisées chez l'animal ont montré un potentiel de dépendance réduit par rapport à celui de la morphine, et un potentiel de tolérance très faible.

5.2. 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 fèces.

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.

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.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, les signes d'intoxication qui apparaissent après administration répétée à doses élevées sont compatibles avec une intoxication morphinique.

Certains des tests de mutagénicité in vitro conduits avec le tramadol se sont avérés positifs.

Toutefois, les essais in vivo chez la souris, le rat et le hamster chinois au niveau de la moelle osseuse et des cellules germinales ont permis d'exclure un potentiel mutagène in vivo du tramadol.

Les études de reproduction ont mis en évidence une élévation du taux de mortalité néo-natale et un retard du développement de certains organes pour des doses très supérieures à celles utilisées en clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sulfate de sodium anhydre, lactose monohydraté, macrogol 6000, carbonate de sodium anhydre, cyclamate de sodium, povidone K25, aspartam, arôme orange*, siméticone.

*Composition de l'arôme orange : huile d'orange, huile essentielle d'orange, acide citrique monohydraté, butylhydroxyanisole, dextrine, gomme arabique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 comprimés, 1 tube de 15 en polypropylène avec dessicant
30 comprimés, 2 tubes de 15 en polypropylène avec dessicant.
90 comprimés, 6 tubes de 15 en polypropylène avec dessicant.
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 MARCHÉ

LABORATOIRES FRILAB

104 BOULEVARD AUGUSTE BLANQUI
75013 PARIS
FRANCE

8. EXPLOITANT

FRILAB SA

17 RUE DES PIERRES DU NITON
1207 GENÈVE
SUISSE

9. FABRICANT

INPHARMASCI

ZI N°2 DE PROUVY – ROUVIGNIES
1 RUE NUNGESSER
59121 PROUVY
FRANCE

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juillet 2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription limitée à 12 semaines.