



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2005

CONTRAMAL 100 mg/2 ml, solution injectable
5 ampoule(s) en verre de 2 ml : 561 113-9

CONTRAMAL 100 mg/ml, solution buvable
1 flacon(s) compte-gouttes en verre brun de 10 ml : 362 068-3

CONTRAMAL 50 mg, gélule
plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 30 gélule(s) : 348 081-6
plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 100 gélule(s) : 561 112 2

Laboratoires GRUNENTHAL

tramadol (chlorhydrate de)

Date de l'AMM :

CONTRAMAL 50 mg, gélule – 17 août 1998

CONTRAMAL 100 mg/ml, solution buvable – 3 juillet 2003

CONTRAMAL 100 mg/2 ml, solution injectable – 17 août 1998

Date des rectificatifs d' AMM : 25 avril et 13 septembre 2005

Motif de la demande : modification du résumé des caractéristiques du produit (ci-joint annexe)

Les modifications concernent les paragraphes :

- Contre indications
- Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions
- Grossesse et allaitement
- Effets indésirables

Dont acte.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

CONTRAMAL Formes à libération immédiate
 (CONTRAMAL 50 mg, gélule – CONTRAMAL 100 mg/ml, solution buvable – CONTRAMAL 100 mg/2 ml,
 solution injectable)

En italique gras surligné en jaune : Ajouts pris en compte par l'AFSSAPS - rectificatifs du 25.04.2005 et du 13
 septembre 2005

1. Comparaison des Résumés des Caractéristiques du Produit

RCP Actuel	Rectificatif AFSSAPS du 25.04.2005
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue au tramadol, aux opiacés ou à l'un des constituants du produit. - 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, <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance respiratoire sévère. - Insuffisance hépatocellulaire sévère. - Enfant de moins de 15 ans (<i>CONTRAMAL 100 mg/ml, solution buvable</i> : Enfant de moins de 3 ans). <ul style="list-style-type: none"> - Allaitement. <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsie non contrôlée par un traitement (cf. Mises en garde). - Association avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine (cf. Interactions médicamenteuses). <p><i>CONTRAMAL 100 mg, solution buvable</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin. <p>Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pendant la grossesse, - en association avec la carbamazépine. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue au tramadol, aux opiacés ou à l'un des constituants du produit. - Intoxication aiguë ou surdosage avec des produits déprimeurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques). - <i>Association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide), IMAO sélectifs A (moclobémide, toloxatone), IMAO sélectifs B (sélégiline), au linézolide (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</i> - Insuffisance respiratoire sévère. - Insuffisance hépatocellulaire sévère. - Enfant de moins de 15 ans. (<i>CONTRAMAL 100 mg/ml, solution buvable</i> : Enfant de moins de 3 ans). - Allaitement <i>si un traitement au long cours est nécessaire (cf. rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).</i> - Epilepsie non contrôlée par un traitement (cf. Mises en garde <i>spéciales et précautions particulières d'emploi</i>). <p><i>CONTRAMAL 100 mg, solution buvable</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin.
<p>4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions</p> <p><u>Association contre-indiquée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de 	<p><u>Association contre-indiquée :</u></p>

Tableau comparé commenté RCP Notice CONTRAMAL formes immédiates

1/7
 Mai, 2005

RCP Actuel	Rectificatif AFSSAPS du 25.04.2005
<p>Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autres dépresseurs du système nerveux central tels que autres dérivés morphiniques (y compris antitussifs et traitement de substitution), antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène <p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p>	<p><i>Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Benzodiazépines</i> <p><i>Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Barbituriques</i> <p><i>Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Autres médicaments sédatifs : autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs (amitryptiline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène.</i> <p><i>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline).</i> <p><i>Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Venlafaxine :</i> <p><i>Risque d'apparition de convulsion et/ou de syndrome sérotoninergique.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Médicaments abaissant le seuil épileptogène, notamment les antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, le bupropion.</i> <p><i>Risques accru de convulsions</i></p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>Les études conduites chez l'animal ont mis en évidence pour des doses très élevées, des effets sur le développement organique et la mortalité néo-natale. Le tramadol et ses métabolites passent faiblement dans le lait maternel. Le tramadol traverse la barrière placentaire. L'innocuité du tramadol chez la femme enceinte n'a pas été démontrée. En conséquence, l'utilisation du tramadol est déconseillée pendant la grossesse. Cet argument ne constitue pas l'élément systématique pour conseiller une interruption thérapeutique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et une surveillance prénatale orientée. Par prudence, l'administration de tramadol est contre-indiquée chez la femme allaitant.</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>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. Une foetotoxicité due à une toxicité maternelle a été observée.</i> • <i>Il est préférable de ne pas utiliser CONTRAMAL pendant le premier trimestre de la grossesse. A partir du deuxième trimestre, une utilisation prudente est ponctuellement possible</i> <p><i>Comme pour les autres analgésiques opiacés :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Durant le dernier 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</i>

Tableau comparé commenté RCP Notice CONTRAMAL formes immédiates

RCP Actuel	Rectificatif AFSSAPS du 25.04.2005
<p>Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.</p> <p>CONTRAMAL 100 mg, solution buvable : En raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin : troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales)</p>	<p>intestinaux.</p> <p><i>- D'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC.</i></p> <p>Dans quelques cas isolés, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée lors de l'utilisation thérapeutique du tramadol.</p> <p>CONTRAMAL 100 mg, solution buvable : En raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin : troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales)</p>