

Monocrixo, antalgique de palier II de l'OMS est indiqué en première intention. Il peut être administré en cas d'inefficacité des antalgiques de palier I de l'OMS prescrits aux doses maximales usuelles. Afin d'obtenir des effets antalgiques synergiques, il peut être associé au paracétamol (Avis de la Commission de Transparence Monocrixo®. 28 janvier 2004)

**Bon Usage / Tolérance :**

La posologie 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 de niveau acceptable.

**Dose maximale journalière : 400 mg**

**Ne pas administrer pendant une durée supérieure à celle absolument nécessaire**

-Eviter l'interruption brutale d'un traitement, même s'il est de courte durée

**Rappel des spécificités de Monocrixo®**

- 1 fois par jour (dose maximale 400 mg/jour)
- Au coucher ou au lever en fonction de la douleur
- Indifféremment pendant ou en dehors des repas

**Ne pas utiliser si :**

- Hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients
- Intoxication aigue par l'alcool,
- En association avec d'autres analgésiques centraux, des médicaments hypnotiques, psychotropes, opioïdes, inhibiteurs de la monoamine oxydase,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Epilepsie non contrôlée par un traitement
- Allaitement si un traitement au long cours est nécessaire

N'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes.

Chez les patients présentant une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous stricte surveillance médicale.

**N'est pas recommandé en cas de :**

- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique modérée
- Insuffisance respiratoire
- Intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose/galactose, déficit en sucrase isomaltase
- Chez les enfant en dessous de 12 ans.

- Vérifier les interactions médicamenteuses

- Associations contre-indiquées : IMAO non sélectifs et sélectifs A et B
- Associations déconseillées : Alcool, Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques, Agonistes-antagonistes opioïdes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).
- Bilan de la consommation d'antalgiques (prescrits ou en automédication)

- Tolérance :

- Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés sont les nausées et les vertiges, qui surviennent chez plus de 10% des patients.
- Autres effets : fréquents (entre 1/100 et 1/10). Troubles du système nerveux : céphalées, somnolence. Troubles gastro-intestinaux : vomissements, constipation, sécheresse de la bouche. Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs. Troubles généraux : fatigue.

Pour plus d'informations, voir Mentions légales

**RCP Monocrixo®**

**MONOCRIXO L.P.**

**100 mg, 150 mg, 200 mg**

**Gélule à libération prolongée**

**Une prise quotidienne**

Chlorhydrate de tramadol

**FORME ET PRESENTATION**

Gélule à libération prolongée.

Gélule turquoise (100 mg), turquoise et blanche (150 mg), turquoise et transparente (200 mg).

**COMPOSITION**

Chaque gélule contient 100 mg / 150 mg / 200 mg de chlorhydrate de tramadol.

Une gélule contient 7 mg / 10,5 mg / 14 mg de stéarate de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

**DONNEES CLINIQUES**

**Indications thérapeutiques**

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

**Posologie et mode d'administration**

Les gélules de MONOCRIXO doivent être administrées toutes les 24 heures. Les gélules doivent être avalées entières, sans les mâcher.

Comme pour tous les antalgiques, 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.

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 Mises en garde et précautions d'emploi). 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** : les patients âgés de moins de 75 ans avec une fonction hépatique et rénale normale peuvent recevoir la même dose que les adultes. Chez les patients âgés de plus de 75 ans la demi-vie du tramadol est augmentée. Pour ces patients, une adaptation posologique peut être requise. Si la posologie est augmentée l'état du patient doit être étroitement surveillé.

**Insuffisants rénaux** : l'élimination du tramadol peut être retardée. 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 Mises en garde et précautions d'emploi).

**Insuffisants hépatiques** : le tramadol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir également la rubrique Contre-indications).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, le tramadol n'est pas recommandé (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

**Enfants en dessous de 12 ans** : non recommandé.

Contre-indications

Hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients de ce médicament (voir rubrique Liste des excipients).

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

Insuffisance hépatique sévère.

Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Allaitement, si un traitement au long cours est nécessaire (voir également la rubrique Grossesse et allaitement).

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

**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. Le tramadol présente un faible potentiel de dépendance. Lors d'une utilisation au long cours, une tolérance et une dépendance psychique et physique peuvent apparaître. Chez les patients présentant une tendance à la toxicomanie ou à la dépendance, le traitement devra être de courte durée et sous stricte surveillance médicale. 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. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

**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 Contre-indications).

### **ASSOCIATIONS DÈCONSEILLÈES :**

**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 A PRENDRE EN COMPTE :**

Des cas isolés de syndrome sérotoninergique en rapport avec l'association de tramadol à d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les triptans ont été rapportés. Le syndrome sérotoninergique se manifeste entre autres par les signes suivants : confusion, agitation, fièvre, sueurs, ataxie, hyperréflexie, myoclonies et diarrhée. La nécessité d'un traitement médicamenteux dépend de la nature et de la sévérité des symptômes.

**Autres dérivés morphiniques (comprenant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), benzodiazépines 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, thalidomide, baclofène :** majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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

**Médicaments diminuant le seuil épileptogène tels que bupropion, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques :** augmentation du risque de convulsions lors de l'utilisation concomitante du tramadol avec ces médicaments.

Dans un nombre limité d'études, l'application pré ou post-opératoire de l'antagoniste antihémétique 5-HT<sub>3</sub>, l'ondansétron, a augmenté le besoin en tramadol chez les patients souffrant de douleur post-opératoire.

## **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 foetotoxicité due à une toxicité maternelle (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

### **Comme tous 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 excrétée dans le lait. Une administration ponctuelle de tramadol ne nécessite pas en général l'interruption de l'allaitement. Si un traitement est nécessaire pendant plusieurs jours, l'allaitement doit être interrompu. En cas d'un traitement au long cours par tramadol, l'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique Contre-indications).

### **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.

### **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 ( $\geq 1/10$ ) : 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) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) y compris les cas isolés.

#### ***Troubles cardio-vasculaires***

Peu fréquent : effet sur 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 qui sont soumis à un stress physique.

Rare : bradycardie, augmentation de la pression artérielle.

**Troubles du système nerveux**

Très fréquent : vertiges.

Fréquent : céphalées, somnolence.

Rare : 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), 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 les rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

**Troubles psychiatriques**

Rare : hallucinations, confusion, trouble 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 : flou visuel.

**Troubles du système respiratoire**

Rare : dyspnée.

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

**Troubles gastro-intestinaux**

Très fréquent : nausées.

Fréquent : vomissements, constipation, sécheresse de la bouche.

Peu fréquent : haut-le-cœur, irritation gastro-intestinale (sensation de pesanteur gastrique, ballonnement), diarrhée.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : sueurs.

Peu fréquent : réactions cutanées (par exemple, prurit, éruption cutanée, urticaire).

**Troubles musculo-squelettiques**

Rare : 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 : troubles mictionnels (difficultés à uriner, dysurie et rétention urinaire).



**Troubles généraux**

Fréquent : fatigue.

Rare : réactions allergiques (par exemple, dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème 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 par tramadol sont : crises de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et des symptômes inhabituels.

**Surdosage**

Comme pour les autres analgésiques opioïdes, les symptômes typiques du surdosage sont : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, 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 seuls 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.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

**Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : ANALGESIQUE OPIOÏDE.

**Code ATC : N02AX02**

Le tramadol est un antalgique d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  avec une affinité supérieure pour les récepteurs  $\mu$ . 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 dépresseur 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.

## **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 de 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  $T_{1/2\beta}$  (chez 6 volontaires sains) est de 7,9 h (5,4 à 9,6 h), soit approximativement celle du tramadol.

L'inhibition d'un ou de deux isoenzymes du cytochrome P450, CYP3A4 et CYP2D6 impliqués dans le métabolisme du tramadol, peut affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif. Les conséquences cliniques de telles interactions ne sont pas connues.

### **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.

**Données de sécurité précliniques**

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.

**DONNEES PHARMACEUTIQUES**

**Liste des excipients**

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

Enveloppe de la gélule Indigotine (E 132), dioxyde de titane (E 171), gélatine.

**Durée de conservation**

3 ans.

**Précautions particulières de conservation**

Pas de précaution particulière de conservation.

**Nature et contenu de l'emballage extérieur :**

15 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

**LISTE I**

**AMM**            34009 3624712 3 (2003, révisée le 28.11.2011) gélules 100 mg  
                  34009 3624764 2 (2003, révisée le 28.11.2011) gélules 150 mg  
                  34009 3624818 2 (2003, révisée le 28.11.2011) gélules 200 mg

**PRIX :**            15 gélules LP à 100 mg : 5,85€ (hors honoraire de dispensation) - CTJ = 0,44€ (basé sur les frais d’acquisition)  
                  15 gélules LP à 150 mg : 7,95 € (hors honoraire de dispensation) - CTJ = 0,58€ (basé sur les frais d’acquisition)  
                  15 gélules LP à 200 mg : 10,07 € (hors honoraire de dispensation) - CTJ = 0,73€ (basé sur les frais d’acquisition)

Remb. Séc. Soc. à 65 % - Collect.

THERABEL LUCIEN PHARMA  
19 rue Alphonse de Neuville  
75017 PARIS

**Le Pharmacien Responsable de notre établissement se tient à votre disposition au 01.44.40.57.00 au cas où vous souhaiteriez transmettre des appréciations sur la qualité de l’information dispensée par notre visite médicale ou exercer votre droit d’accès au fichier utilisé pour vous communiquer le présent document.**