

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol/Paracetamol EG 37,5 mg/325 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg de paracétamol.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 0,34 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé jaune clair, oblong, biconvexe

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'association tramadol/paracétamol est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à sévères.

L'utilisation de l'association tramadol/paracétamol doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à sévère est considérée comme nécessitant une association de tramadol et de paracétamol (voir aussi rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'emploi de tramadol/paracétamol doit être limité aux patients dont la douleur modérée à sévère nécessite une association de tramadol et de paracétamol.

La dose doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité du patient individuel. En général, la dose efficace la plus faible ayant un effet analgésique doit être sélectionnée. La dose totale de 8 comprimés (équivalent à 300mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol) par jour ne peut pas être dépassée.

L'intervalle posologique ne peut être inférieur à 6 heures.

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de tramadol/paracetamol. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol). Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Tramadol/paracétamol ne doit en aucun cas être administrée plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir rubrique 4.4). Si un usage répété ou un traitement prolongé par tramadol/paracétamol

s'impose au regard de la nature et de la gravité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (si possible, en ménageant des pauses thérapeutiques) afin de vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association tramadol/paracétamol n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé chez cette population.

Patients âgés

Chez les patients âgés de 75 ans ou moins sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste, un ajustement posologique n'est en général pas nécessaire. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Par conséquent, si nécessaire, l'intervalle posologique doit être prolongé en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'allongement des intervalles posologiques doit être soigneusement envisagé en fonction des besoins du patient.

Insuffisance hépatique

L'élimination du tramadol est retardée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, un allongement des intervalles posologiques doit être considéré de manière prudente en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4). A cause de la présence de paracétamol, Tramadol/Paracetamol EG ne peut pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec suffisamment d'eau. Ils ne peuvent être ni fractionnés ni mâchés.

Objectifs du traitement et arrêt

Avant l'initiation d'un traitement avec Tramadol/Paracetamol EG, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et l'objectif du traitement, et un plan pour la fin du traitement, doit être défini en accord avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient pour évaluer la nécessité de continuer le traitement, d'envisager l'arrêt et d'ajuster les doses si nécessaire. Quand un patient n'a plus besoin d'un traitement avec du tramadol, il peut être envisagé de baisser les doses progressivement pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4)

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques centraux, aux opioïdes ou aux psychotropes
- Tramadol/paracetamol ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par des inhibiteurs de la mono amino oxydase (voir rubrique 4.5)

- Insuffisance hépatique sévère
- Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde:

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans la dose maximale de 8 comprimés pelliculés de Tramadol/Paracétamol EG par jour ne doit pas être dépassée. Afin d'éviter un surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du chlorhydrate de tramadol sans avis du médecin.
- L'association tramadol/paracétamol n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- L'association tramadol/paracétamol ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3.). Les risques associés à un surdosage au paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient de considérer soigneusement un allongement de l'intervalle posologique.
- L'association tramadol/paracétamol n'est pas recommandée en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Bien qu'il s'agisse d'un agoniste opioïde, le tramadol ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine.
- Des convulsions ont été observées chez des patients prédisposés traités par tramadol et/ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène, en particulier par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol/paracétamol qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été observées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut augmenter lorsque les doses de tramadol dépassent la limite maximale de la dose recommandée (voir rubrique 4.5).
- L'administration concomitante d'agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque de ACS en fonction de la dose. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes peut 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.

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/Éthiopien	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 postopératoire chez les enfants

La littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdalotomie 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.

Tolérance et troubles liés à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Tolérance, dépendance physique et psychologique, et trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) est également appelé dépendance aux opioïdes peuvent se développer suite à l'administration répétée d'opioïdes tel que Tramadol/Paracetamol EG. L'administration répétée de Tramadol/Paracetamol EG peuvent conduire à un TUO. Une dose plus élevée et une durée plus longue d'un traitement avec des opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de Tramadol/Paracetamol EG peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO augmente chez les patients avec un historique personnel ou familial (parents ou frères et sœurs) de trouble de la consommation de substance (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs ou les patients avec des antécédents d'autres troubles mentaux (ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'initiation du traitement avec Tramadol/Paracetamol EG et pendant le traitement, l'objectif du traitement et le plan d'arrêt du traitement doivent être définis en accord avec le patient (voir section 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient devra aussi être informé des risques et symptômes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, le patient doit être invité à contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés pour déceler les signes de comportement d'addiction de médicaments (ex. demandes de renouvellement prématurée). Cela comprend l'analyse des opioïdes concomitants et des médicaments psycho-actifs (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée.

Précautions d'emploi

Risque de l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés:

L'utilisation concomitante de Tramadol/Paracetamol EG et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision a été prise de prescrire

Tramadol/Paracetamol EG en concomitance avec des sédatifs, la dose efficace la plus faible sera utilisée et la durée du traitement sera la plus courte possible.

Les patients doivent être étroitement suivis au niveau des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans cette optique, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins d'être conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Une tolérance et une dépendance physique et/ou psychologique peut se développer, même à des doses thérapeutiques. La nécessité clinique d'un traitement analgésique doit être réévaluée régulièrement (voir 4.2.). Chez les patients dépendants aux opioïdes et chez les patients ayant des antécédents d'abus et de dépendance aux médicaments, le traitement ne devra être administré que pendant une courte durée et sous supervision médicale. Tramadol/Paracetamol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, chez les patients présentant des dysfonctionnements des voies biliaires, un état de choc, une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles du centre respiratoire ou de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Un surdosage au paracetamol peut engendrer une toxicité hépatique chez certains patients.

Des symptômes de sevrage similaires à ceux survenant lors d'un sevrage d'opiacés peuvent apparaître même à des doses thérapeutiques et pendant un traitement de courte durée (voir rubrique 4.8.). Des symptômes de sevrage peuvent être évités en réduisant peu à peu la posologie au moment de l'arrêt du traitement en particulier après de longues périodes de traitement. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (cf. rubrique 4.8).

Dans une étude, l'utilisation de tramadol au cours d'une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a favorisé la mémoire opératoire. Dans l'attente de données nouvelles, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et un sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, l'alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

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.

Tramadol/Paracetamol EG contient de sodium

Ce médicament contient 0,34 mg de sodium (moins de 1 mmol (23 mg) de sodium) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'utilisation concomitante est contre-indiquée avec:

- Les IMAO non sélectifs

Risque de syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état de confusion, voire coma.

- Les IMAO sélectifs A

Par extrapolation à partir des IMAO non-sélectifs.

Risque de syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état de confusion, voire coma.

- Les IMAO sélectifs B

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

En cas de traitement récent par les IMAO, il faudra respecter un délai de 2 semaines avant un traitement par tramadol.

L'utilisation concomitante n'est pas recommandée avec:

- L'alcool

L'alcool majore l'effet sédatif des analgésiques opioïdes.

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.

- La carbamazépine et d'autres inducteurs enzymatiques

Risque de diminution de l'efficacité et de la durée d'action en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.

- Les 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.

Utilisation concomitante à prendre en compte:

- Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel convulsivant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épiléptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).
- L'utilisation thérapeutique concomitante 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-noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine, peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Autres dérivés opioïdes (y compris antitussifs et traitements de substitution). Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Autres déprimeurs du système nerveux central tels que d'autres dérivés opioïdes (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide et baclofène.
Ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Les médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés (par ex. les barbituriques):

L'utilisation concomitante augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central. La posologie de paracétamol/tramadol et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

- L'utilisation concomitante de Tramadol/paracétamol EG avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou un décès.
- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du temps de prothrombine doit être réalisée en cas de co-administration de paracétamol/tramadol avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.
- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation pré- ou postopératoire de l'antiémétique antagoniste 5-HT₃ ondansétron a nécessité une augmentation de tramadol chez les patients traités pour douleurs postopératoires.
- Des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en même temps que la flucloxacilline, car une prise concomitante a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Tramadol/Paracétamol EG étant une association fixe de substances actives à base de tramadol, il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Données concernant le paracétamol:

De nombreuses données concernant les femmes enceintes n'indiquent aucune toxicité foeto/néonatale ou entraînant des malformations. Les études épidémiologiques sur le neuro-développement chez les enfants exposés in utero au paracétamol ne montrent pas de résultats concluants. En cas de nécessité clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse mais sera alors utilisé à la dose efficace la plus faible durant la période la plus courte possible et à la fréquence la plus basse possible.

Données concernant le tramadol:

Le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité du tramadol chez la femme enceinte. Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut provoquer des modifications de la fréquence respiratoire, généralement sans importance clinique. Un traitement prolongé pendant la grossesse peut causer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'accouchement, suite à une accoutumance.

Allaitement

Tramadol/Paracétamol EG étant une association fixe de substances actives à base de tramadol, il ne doit pas être pris pendant l'allaitement.

Données concernant le paracétamol:

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel en quantités non cliniquement significatives. Les données publiées ne contre-indiquent pas l'allaitement chez les femmes utilisant des médicaments contenant uniquement du paracétamol.

Données concernant le tramadol:

Environ 0,1% de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété 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 données issues de la pharmacovigilance après la mise sur le marché ne montrent aucun effet de tramadol sur la fertilité. Des études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet de tramadol sur la fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée avec l'association de tramadol et paracétamol.

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

Le tramadol peut entraîner une somnolence ou une sensation de vertiges, qui peuvent être potentialisés par l'alcool ou d'autres substances qui dépriment le SNC. Si le patient est affecté par ces effets, il ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association paracétamol/tramadol étaient des nausées, des vertiges et une somnolence, qui ont été observés chez plus de 10% des patients.

Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'incidence des effets indésirables:

Très fréquent:	($\geq 1/10$)
Fréquent:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Peu fréquent:	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Rare:	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Très rare:	($< 1/10.000$)
Fréquence indéterminée :	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections cardiaques:

Peu fréquent : palpitations, tachycardie, arythmie

Affections oculaires:

Rare: vision floue, myosis, mydriase

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: acouphènes

Affections gastro-intestinales:

Très fréquent: nausées

Fréquent: vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences

Peu fréquent: dysphagie, melaena

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Peu fréquent: frissons, douleurs thoraciques

Investigations

Peu fréquent : augmentation des transaminases hépatiques

Trouble du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée: hypoglycémie

Affections du système nerveux:

Très fréquent: sensations de vertige, somnolence

Fréquent: céphalées, tremblements

Peu fréquent: contractions musculaires involontaires, paresthésies, amnésie

Rare: ataxie, convulsions, syncope, troubles de la parole

Affections psychiatriques:

Fréquent: état de confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, état d'euphorie), troubles du sommeil

Peu fréquent: dépression, hallucinations, cauchemars

Rare: délirium, dépendance médicamenteuse

Surveillance post-marketing

Très rare: abus

Affections du rein et des voies urinaires:

Peu fréquent: albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Peu fréquent: dyspnée

Fréquence indéterminée: hoquet

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:

Fréquent: hyperhidrose, prurit

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

Affections vasculaires

Peu fréquent: hypertension, bouffées de chaleur

Bien que non observés au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de tramadol ou de paracétamol ne peut être exclue:

Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus (tramadol).
- Les données obtenues après la commercialisation du tramadol ont révélé de rares cas de modifications de l'effet de la warfarine, y compris une augmentation du temps de prothrombine.
- Cas rares: réactions allergiques avec symptômes respiratoires (p. ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.
- Cas rares: modifications de l'appétit, faiblesse motrice et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après l'administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un individu à l'autre (selon la personnalité et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement un état d'euphorie, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (p. ex., capacité décisionnelle, troubles de la perception).
- Une aggravation de l'asthme a été rapportée bien qu'une relation causale avec le médicament n'ait pas été établie.
- Les symptômes de sevrage médicamenteux suivants, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opioïdes, peuvent survenir: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement survenus lors de l'arrêt brutal du chlorhydrate de tramadol sont: attaques de panique, anxiété grave, hallucinations, paresthésies, acouphène et symptômes du système nerveux central inhabituels.
- Fréquence indéterminée: Syndrome sérotoninergique

Paracétamol

- Bien que les effets indésirables du paracétamol soient rares, une hypersensibilité peut survenir, y compris une éruption cutanée. Des cas de dyscrasie sanguine ont été rapportés, incluant une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais la relation de causalité avec le paracétamol n'a pas été établie dans tous les cas.
- Plusieurs rapports ont suggéré que le paracétamol pourrait induire une hypoprothrombinémie en cas de co-administration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas été modifié.
- Des réactions cutanées sévères ont été rapportées dans de très rares cas.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition: acidose métabolique à trou anionique élevé (fréquence indéterminée)

Dépendance aux médicaments

L'administration répétée de Tramadol/paracétamol EG peut conduire à la dépendance médicamenteuse, même aux doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier selon les facteurs de risques individuels du patient, dosage et durée de traitement aux opioïdes (voir la section 4.4).

Description des effets indésirables sélectionnés

Acidose métabolique à trou anionique élevé

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et prenant du paracétamol (voir rubrique 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion.

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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmmps - Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Tramadol/Paracétamol EG est une association fixe de substances actives. Au cours d'un surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et les symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou des deux substances actives.

Symptômes liés au surdosage en tramadol:

En principe, lors d'une intoxication par tramadol, l'on peut s'attendre à des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes). Ces symptômes incluent en particulier un myosis, des vomissements, un collapsus cardiovasculaire, des troubles de la conscience allant jusqu'au coma, des convulsions et une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Symptômes d'un surdosage au paracétamol:

Le surdosage est particulièrement grave chez les jeunes enfants. Les symptômes d'un surdosage au paracétamol au cours des premières 24 heures sont les suivants: pâleur, nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut apparaître dans les 12 à 48 heures suivant l'ingestion. Des anomalies du métabolisme glucosique et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication massive, une insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un

coma et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut se développer, même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'arythmie cardiaque et de pancréatite ont également été rapportés.

Une atteinte hépatique peut survenir chez l'adulte après ingestion de 7,5 g - 10 g ou plus de paracétamol. Il est admis que des quantités excessives de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourraient se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

Traitement d'urgence:

- Transfert immédiat en milieu spécialisé.
- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.
- Avant de commencer le traitement, un prélèvement de sang doit être réalisé dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser des tests de la fonction hépatique.
- Des tests de la fonction hépatiques doivent être effectués le plus rapidement possible après le surdosage et répétés tous les 24 heures. Habituellement, on observe une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), qui se normalisent après une ou deux semaines.
- Pratiquer une vidange gastrique par stimulation (si le patient est conscient), ou par lavage gastrique.
- Des mesures de soutien telles que le maintien des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire doit être mis en place; la naloxone doit être utilisée comme antidote en cas de dépression respiratoire; les convulsions doivent être contrôlées par du diazépam.
- Le tramadol est très faiblement éliminé du sang par hémodialyse ou par hémofiltration. Dès lors, le traitement d'une intoxication aiguë par l'association tramadol/paracétamol via hémodialyse ou hémofiltration n'est pas recommandé pour une désintoxication.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage par le paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces significatifs, les patients doivent être transférés en urgence à l'hôpital et placés immédiatement sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol au cours de 4 heures qui précèdent ou chez tout enfant ayant ingéré plus de 150 mg/kg de paracétamol au cours des 4 heures qui précèdent. Les concentrations plasmatiques en paracétamol doivent être mesurées plus 4 heures après le surdosage afin de pouvoir évaluer le risque d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage au paracétamol). L'administration de méthionine par voie orale ou de N-acétylcystéine (NAC) par voie intraveineuse, qui peut avoir un effet bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut s'avérer nécessaire. L'administration intraveineuse de NAC est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la NAC doit dans tous les cas être administrée, même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et doit être continuée pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la NAC doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté. Des mesures de soutien générales doivent être disponibles.

Indépendamment de la quantité rapportée de paracétamol ayant été ingérée, l'antidote du paracétamol, la NAC, doit être administré par voie orale ou intraveineuse dans les plus brefs délais, si possible dans les 8 heures suivant le surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analgésiques, opioïdes en association avec des analgésiques non opioïdes, code ATC: N02AJ13

Analgésiques

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes contribuant à son effet analgésique 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 antalgiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus influencée. Les effets cardiovasculaires sont généralement peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Le mécanisme précis des propriétés antalgiques du paracétamol n'est pas connu et pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

L'association tramadol/paracétamol est positionnée comme un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS et doit être considéré comme tel par le médecin.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le tramadol est administré sous forme racémique et les formes [-] et [+] du tramadol et son métabolite M1 sont détectés dans le sang. Bien que le tramadol soit absorbé rapidement après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après administration orale unique d'un comprimé pelliculé de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 4,2 μ g/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ sont de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de l'association tramadol/paracétamol, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque substance active n'a été observée par rapport aux paramètres observés après administration des substances actives utilisées seuls.

Absorption

Après administration orale, le tramadol est rapidement et presque complètement absorbé. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75%. Après administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90%.

Après administration de l'association tramadol/paracétamol, l'absorption orale de paracétamol est rapide et presque complète et intervient principalement dans l'intestin grêle. Les pics de concentrations plasmatiques du paracétamol sont atteints après 1 heure et ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de l'association tramadol/paracétamol avec des aliments n'a pas d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques ou le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol; L'association tramadol/paracétamol peut donc être administrée indépendamment des repas.

Distribution

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20%.

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus de l'organisme, à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction limitée (environ 20%) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le tramadol est métabolisé de façon importante après une administration orale. Environ 30% de la dose sont excrétés dans les urines sous forme inchangée alors que 60% de la dose sont excrétés sous forme de métabolites.

Le tramadol est métabolisé par O-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par N-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP3A) en métabolite M2. Le métabolite M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées.

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.

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau du foie par deux voies hépatiques majeures: la glucuronidation et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4%) est métabolisée par le cytochrome P450 en un produit intermédiaire actif (la N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement inactivé par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après liaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'un surdosage massif, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont principalement excrétés par voie rénale. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes, plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par formation dose-dépendante de dérivés glucuro- et de sulfoconjugués. Moins de 9% du paracétamol sont excrétés inchangés dans les urines. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est prolongée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique n'a été réalisée sur l'association fixe (tramadol et paracétamol) en vue d'évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité.

Aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé dans la descendance des rats traités par voie orale par l'association tramadol/paracétamol.

L'association tramadol/paracétamol s'est avérée embryotoxique et foetotoxique chez le rat à dose materno-toxique (50/434 mg/kg tramadol/paracétamol), soit 8,3 fois la dose maximale thérapeutique chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale s'est traduite par une diminution du poids du fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entraînant une maternotoxicité moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg tramadol/paracétamol) n'ont pas entraîné de toxicité embryonnaire ou fœtale.

Les résultats des tests classiques de mutagénicité n'ont pas révélé de risque génotoxique potentiel du tramadol chez l'homme.

Les résultats des tests de carcinogénicité ne suggèrent pas de risque potentiel du tramadol chez l'homme.

Les études réalisées chez l'animal avec le tramadol, à doses très élevées, ont révélé un effet sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une maternotoxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants ne sont pas modifiés. Le tramadol passe le placenta. La fertilité chez l'homme et la femme n'est pas affectée.

Des études approfondies n'ont mis en évidence aucun signe significatif d'un risque de génotoxicité du paracétamol à des doses thérapeutiques (c'est-à-dire non toxiques).

Les études à long terme chez le rat et la souris n'ont mis en évidence aucun signe d'effet oncogène significatif pour des doses non hépatotoxiques de paracétamol.

Les études animales et l'expérience extensive chez l'homme n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les fonctions de reproduction.

Des études conventionnelles utilisant les normes actuellement reconnues pour l'évaluation de la toxicité de reproduction et de développement ne sont pas disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyaux du comprimé:

Amidon prégélatinisé

Amidon de maïs

Glycolate d'amidon sodique (Type A)

Cellulose microcristalline (Avicel PH 102)

Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Opadry jaune 03K82345 (hypromellose 6 cPs (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172))

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.

Plaquettes en PVC-PVdC/Aluminium ou en PVC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE435556 (PVC-PVdC/Aluminium)

BE520657 (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation de l'autorisation: 18/03/2013

Date de dernier renouvellement: 02/10/2020

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2025

Date de mise à jour du texte: 12/2024