

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tramadol/Paracétamol AB 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés biconvexes, de forme oblongue, jaune clair, portant l'inscription gravée « I 03 » sur une face et présentant une surface plane sur l'autre face. La taille est d'environ 15.5 mm x 6.35 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tramadol/Paracétamol AB comprimés est indiqué pour le traitement symptomatique de la douleur modérée à sévère.

L'utilisation de l'association chlorhydrate de tramadol/paracétamol doit se limiter aux patients présentant une douleur modérée à sévère nécessitant cette association (voir également rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

L'utilisation de Tramadol/Paracétamol AB doit se limiter aux patients présentant une douleur modérée à sévère nécessitant une association de tramadol et de paracétamol.

La dose doit être ajustée individuellement en fonction de l'intensité de la douleur et de la réponse du patient. Une dose initiale de deux comprimés de Tramadol Hydrochloride / Paracétamol est recommandée. Des doses supplémentaires peuvent être prises au besoin, ne dépassant pas 8 comprimés (équivalent à 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol) par jour.

Respecter un intervalle d'au moins six heures entre les prises.

La durée du traitement par Tramadol/Paracétamol AB ne doit en aucun cas dépasser la durée strictement nécessaire (voir également rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si une utilisation répétée ou un traitement à long terme par Tramadol/Paracétamol AB s'avère nécessaire en raison de la nature et de la sévérité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être mise en place (si possible, avec des pauses sans traitement) en vue de vérifier s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Enfants

La sécurité et l'efficacité de Tramadol/Paracetamol AB chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Le traitement est donc déconseillé dans cette population.

Patients gériatriques

Les posologies usuelles peuvent être utilisées bien qu'il faille noter que chez les volontaires âgés de plus de 75 ans la demi-vie d'élimination du tramadol a été augmentée de 17% après l'administration orale. Chez les patients de plus de 75 ans, il est recommandé que l'intervalle minimum entre les doses ne soit pas inférieur à 6 heures, en raison de la présence de tramadol.

Insuffisance rénale

En raison de la présence de tramadol, l'utilisation de Tramadol Hydrochloride / Paracetamol n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml / min). En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml / min), la posologie doit être augmentée à des intervalles de 12 heures. Comme le tramadol n'est éliminé que très lentement par hémodialyse ou par hémofiltration, une administration post-dialyse pour maintenir l'analgésie n'est généralement pas nécessaire.

Insuffisance hépatique

Ne pas utiliser Tramadol/Paracetamol AB chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). En cas d'insuffisance hépatique modérée, envisager le traitement avec prudence et allonger l'intervalle entre les prises (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler les comprimés entiers, avec une quantité suffisante de liquide. Ne pas les casser ni les mâcher.

Objectifs du traitement et arrêt

Avant l'initiation d'un traitement avec Tramadol/Paracetamol AB, 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 au tramadol, au paracétamol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques à action centrale, aux opioïdes ou aux psychotropes
- Ne pas administrer Tramadol/Paracetamol AB aux patients recevant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase ni pendant les deux semaines suivant son arrêt (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)
- Insuffisance hépatique sévère
- Épilepsie non maîtrisée sous traitement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

- Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. Ne pas dépasser la dose maximale de 8 comprimés de Tramadol/Paracetamol AB. Afin d'éviter tout surdosage accidentel, conseiller aux

patients de ne dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser simultanément d'autres produits contenant du paracétamol (y compris les médicaments en délivrance libre) ou du chlorhydrate de tramadol sans l'avis d'un médecin.

- L'utilisation de Tramadol/Paracetamol AB n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- Ne pas utiliser Tramadol/Paracetamol AB chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les risques associés à un surdosage de paracétamol sont plus élevés chez les patients ayant une maladie hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, envisager le traitement avec prudence et allonger l'intervalle entre les prises.
- L'utilisation de Tramadol/Paracetamol AB n'est pas recommandée en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Le tramadol ne convient pas comme traitement de substitution chez les patients dépendants aux opioïdes. Bien qu'il soit un agoniste des opioïdes, le tramadol ne permet pas de réprimer les symptômes de sevrage à la morphine.
- Des convulsions ont été signalées chez des patients sous tramadol prédisposés aux convulsions ou prenant d'autres médicaments abaissant le seuil de convulsions, en particulier des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des analgésiques à action centrale ou des anesthésiques locaux. Les patients atteints d'une épilepsie maîtrisée sous traitement et les patients prédisposés aux convulsions ne doivent être traités par Tramadol/Paracetamol AB qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.
- L'utilisation concomitante d'agonistes-antagonistes opioïdes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

L'utilisation concomitante de Tramadol/Paracetamol AB et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments associés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, le coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. Si l'on décide de prescrire Tramadol/Paracetamol AB en même temps que des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible. Les patients doivent être suivis de près pour détecter tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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 à la suite de l'administration répétée d'opioïdes tel que Tramadol/Paracetamol AB. L'administration répétée de Tramadol/Paracetamol AB peut 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 AB 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 soeurs) 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/Paracétamol AB 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

Le besoin clinique de traitement analgésique doit être revu régulièrement (voir rubrique 4.2). Le chlorhydrate de tramadol/paracétamol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients sujets aux troubles convulsifs, aux troubles des voies biliaires, en état de choc, dans un état de conscience modifié pour des raisons inconnues, avec des problèmes respiratoires ou fonction respiratoire, ou avec une augmentation de la pression intracrânienne.

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

Un surdosage de paracétamol peut induire une toxicité hépatique chez certains patients.

Des symptômes de sevrage similaires à ceux survenant en cas de sevrage des opioïdes peuvent survenir, même en cas d'utilisation des doses thérapeutiques et de traitement de court terme (voir rubrique 4.8). Il est possible d'éviter les symptômes de sevrage en réduisant progressivement la dose au moment de l'arrêt du traitement, surtout après un traitement de longue durée. Rarement, des cas de dépendance et d'abus médicamenteux ont été signalés (voir rubrique 4.8).

Au cours d'une étude, l'utilisation de tramadol pendant une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a renforcé la mémorisation peropératoire. Éviter l'utilisation de tramadol pendant les anesthésies peu profondes tant qu'on ne dispose pas d'informations supplémentaires.

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 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.

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.

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.

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, 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.

Excipients :

Sodium

Ce médicament contient 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

Associations contre-indiquées :

- IMAO non sélectifs
Risque de syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- IMAO sélectifs de type A
Par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs.
Risque de syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.
- IMAO sélectifs de type B
Symptômes d'excitation centrale évocateurs d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

En cas de traitement récent par des IMAO, attendre un délai de deux semaines avant de débiter le traitement par tramadol.

Associations déconseillées :

- Alcool
L'alcool augmente l'effet sédatif des analgésiques opioïdes.
L'effet sur 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 et autres inducteurs enzymatiques
Risque de diminution de l'efficacité et de la durée d'action suite à une réduction des concentrations plasmatiques de tramadol.
- Agonistes-antagonistes opioïdes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)
Diminution de l'effet analgésique par effet de blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en considération :

- 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).
- Autres dérivés opioïdes (incluant des médicaments antitussifs et des traitements de substitution), benzodiazépines et barbituriques. Risque accru de dépression respiratoire, pouvant s'avérer fatale en cas de surdosage.
- Autres médicaments déprimant le système nerveux central tels que : autres dérivés opioïdes (incluant certains médicaments antitussifs et traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, médicaments antihypertenseurs à action centrale, thalidomide et baclofène.
Ces médicaments peuvent augmenter la dépression centrale. L'effet sur la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Si cela s'avère médicalement adéquat, évaluer périodiquement le temps de prothrombine en cas d'administration concomitante de Tramadol/Paracétamol AB et de composés de type warfarine, car des cas d'allongement de l'INR ont été rapportés.
- 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 aussi le métabolisme du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée.
- Les médicaments réduisant le seuil épiléptogène, tels que le bupropion, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques. L'utilisation concomitante de tramadol avec ces médicaments peut augmenter le risque de convulsions. La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le métoclopramide ou la dompéridone et l'absorption réduite par la cholestyramine.
- Au cours d'un nombre limité d'études, l'utilisation pré- ou postopératoire d'ondansétron, un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT₃, a augmenté les besoins en tramadol chez les patients présentant des douleurs postopératoires.
- Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés : L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) et des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, d'hypotension, de coma et de décès en raison d'un effet dépressif additif sur le SNC. La dose et la durée d'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée 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

Etant donné que Tramadol/Paracétamol AB est une association fixe de substances actives incluant le tramadol, il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

- Données concernant le paracétamol :
Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse ; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.
- Données concernant le tramadol :
Le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il n'existe aucune donnée adéquate pour en évaluer la sécurité chez la femme enceinte. Le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine s'il est administré avant ou pendant l'accouchement. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire, qui ne sont généralement pas cliniquement significatives. Un traitement à long terme pendant la grossesse peut induire des symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'accouchement, en raison d'une accoutumance.

Allaitement

Etant donné que Tramadol/Paracétamol AB est une association fixe de substances actives incluant le tramadol, il ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

- Données concernant le paracétamol :

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel mais les quantités excrétées ne sont pas cliniquement significatives. Les données publiées disponibles n'indiquent aucune contre-indication à 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 sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, dans l'immédiat post-partum, pour une dose maternelle orale quotidienne jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée au poids. Par conséquent, le tramadol ne doit donc pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par le tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

La surveillance post-commercialisation ne suggère pas un effet du tramadol sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet du tramadol sur la fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec l'association de tramadol et de paracétamol.

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

Le tramadol peut causer une somnolence ou des étourdissements. L'alcool ou d'autres substances déprimant le SNC peuvent renforcer ces effets.

Le patient ne doit pas conduire de véhicule ni utiliser de machines s'il présente ces effets.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant les études cliniques réalisées avec l'association tramadol/paracétamol étaient des nausées, des étourdissements et une somnolence, qui ont été observés chez plus de 10 % des patients.

Affections cardiaques et vasculaires :

- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : hypertension, palpitations, tachycardie, arythmies.

Affections du système nerveux central et périphérique :

- Très fréquent ($\geq 1/10$) : étourdissements, somnolence
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : céphalées, tremblements
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : contractions musculaires involontaires, paresthésies, acouphènes
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : ataxie, convulsions, syncope, trouble de la parole.

Affections psychiatriques :

- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : confusion, fluctuations de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), troubles du sommeil
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : dépression, hallucinations, cauchemars, amnésie
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : dépendance au médicament.

Surveillance postérieure à la commercialisation du médicament :

- Très rare ($< 1/10\ 000$) : abus médicamenteux.

Troubles de la vision :

- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : vision trouble, myosis, mydriase

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : dyspnée
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : hoquet

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent ($\geq 1/10$) : nausées
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, flatulence
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : dysphagie, méléna.

Affections hépatobiliaires :

- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : augmentation des taux des transaminases hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : sueurs, prurit
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : réactions dermiques (p. ex. éruption cutanée, urticaire).

Troubles des voies urinaires :

- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : albuminurie, troubles de la miction (dysurie et rétention urinaire).

Troubles généraux :

- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : frissons, bouffées vasomotrices, douleur thoracique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : hypoglycémie

Même s'ils n'ont pas été observés au cours des études cliniques, il est impossible d'exclure la survenue des effets indésirables suivants, qui sont connus pour être associés à l'administration de tramadol ou de paracétamol :

Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus (tramadol).
- La surveillance postérieure à la commercialisation du tramadol a révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, incluant une élévation du temps de prothrombine.
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : réactions allergiques se manifestant par des symptômes respiratoires (p. ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème angioneurotique) et anaphylaxie
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : modifications de l'appétit, faiblesse motrice et dépression respiratoire
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après l'administration de tramadol. L'intensité et la nature de ces effets varient d'un patient à l'autre (en fonction de la personnalité et de la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (généralement une exaltation, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (généralement une diminution, occasionnellement une augmentation) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (p. ex. troubles du comportement décisionnel, troubles de la perception).
- Une aggravation de l'asthme a été rapportée mais aucun lien causal n'a été établi.
- Des symptômes de sevrage similaires à ceux survenant au cours d'un sevrage en opiacés peuvent survenir : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.
D'autres symptômes ont été très rarement observés en cas d'arrêt brutal du traitement par chlorhydrate de tramadol : crises de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et symptômes inhabituels au niveau du SNC.
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : syndrome sérotoninergique

Paracétamol

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares mais une hypersensibilité se manifestant notamment par une éruption cutanée peut survenir. Des cas de dyscrasie sanguine ont été

signalés, notamment une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais ils n'étaient pas nécessairement associés au traitement par paracétamol.

- Plusieurs cas rapportés suggèrent que le paracétamol pourrait induire une hypoprothrombinémie en cas d'administration concomitante avec des composés de type warfarine. Au cours d'autres études, le temps de prothrombine ne se modifiait pas.
- De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : acidose métabolique à trou anionique élevé

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.

Dépendance aux médicaments

L'administration répétée de Tramadol/Paracétamol AB 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).

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 fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmmps.be

4.9 Surdosage

Tramadol/Paracétamol AB est une association fixe de substances actives. En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure les signes et symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux substances actives.

Symptômes d'un surdosage de tramadol :

En principe, en cas d'intoxication au tramadol, on s'attend à la survenue de symptômes similaires à ceux observés avec d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes). Ces symptômes incluent notamment un myosis, des vomissements, un collapsus cardiovasculaire, des troubles de la conscience allant jusqu'au coma, des convulsions et une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Symptômes d'un surdosage de paracétamol :

Un surdosage est particulièrement dangereux chez les jeunes enfants. Les symptômes d'un surdosage en paracétamol au cours des premières 24 heures sont : pâleur, nausées, vomissements, anorexie et douleur abdominale. Une atteinte hépatique peut apparaître dans les 12 à 48 heures suivant l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication sévère, une insuffisance hépatique peut évoluer en une encéphalopathie, un coma et le décès. Une insuffisance rénale aiguë s'accompagnant d'une nécrose tubulaire aiguë peut survenir,

même en l'absence d'une atteinte hépatique sévère. Des cas d'arythmies cardiaques et de pancréatite ont été signalés.

Une atteinte hépatique peut survenir chez des adultes ayant pris au moins 7,5 à 10 g de paracétamol. On considère que des quantités excessives d'un métabolite toxique (s'éliminant généralement efficacement grâce au glutathion lorsque des doses normales de paracétamol sont ingérées) se lient de manière irréversible au tissu hépatique.

Traitement d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu spécialisé.
- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.
- Avant de débiter le traitement, prélever un échantillon sanguin dès que possible après le surdosage en vue de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser des tests de la fonction hépatique.
- Réaliser des tests de la fonction hépatique au début (du surdosage) et les répéter toutes les 24 heures. Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) s'observe généralement. Les taux se normalisent après une ou deux semaines.
- Réaliser une vidange gastrique en induisant des vomissements (si le patient est conscient) ou en pratiquant un lavage gastrique.
- Instaurer des mesures de soutien telles que le maintien de la perméabilité des voies respiratoires et le maintien de la fonction cardiovasculaire ; utiliser la naloxone pour traiter la dépression respiratoire ; les convulsions peuvent être contrôlées par l'administration de diazépam.
- L'hémodialyse ou l'hémofiltration n'élimine que des quantités minimales de tramadol du sérum. Le traitement d'une intoxication aiguë par Tramadol/Paracétamol AB ne doit donc pas uniquement reposer sur l'hémodialyse ou l'hémofiltration pour obtenir une détoxification.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage de paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces significatifs, hospitaliser les patients en urgence en vue de recevoir des soins médicaux urgents. Réaliser un lavage gastrique chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré une dose minimale d'environ 7,5 g de paracétamol au cours des 4 heures précédentes, ou chez tout enfant ayant ingéré au moins 150 mg/kg de paracétamol au cours des 4 heures précédentes. Plus de 4 heures après le surdosage, mesurer les concentrations sanguines de paracétamol afin d'évaluer le risque d'apparition d'une atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage en 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'on la débute dans les 8 heures suivant le surdosage. Néanmoins, même si la prise en charge débute plus de 8 heures après le surdosage, la NAC doit être administrée et le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la prise en charge. Débiter immédiatement le traitement par NAC si l'on suspecte un surdosage massif. Instaurer les mesures générales de soutien.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : tramadol, associations
Code ATC : N02AJ13

ANALGÉSIIQUES

Le tramadol est un analgésique opioïde qui agit sur le système nerveux central. Le tramadol est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , ayant une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Les autres mécanismes contribuant à son effet analgésique sont une inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et une augmentation de la libération de sérotonine. Le tramadol exerce également un effet antitussif. Contrairement à la morphine, une large gamme de doses analgésiques du tramadol n'exerce aucun effet dépressur respiratoire. De même, la motilité gastro-intestinale ne se modifie pas. Les effets cardiovasculaires sont généralement légers. On considère que la puissance du tramadol atteint un dixième à un sixième de celle de la morphine.

On ignore le mécanisme d'action précis des propriétés analgésiques du paracétamol ; il pourrait impliquer des effets centraux et périphériques.

Tramadol/Paracétamol AB est un analgésique de niveau II selon l'échelle de la douleur de l'OMS et il doit donc être utilisé comme tel par le médecin prescripteur.

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. Même si le tramadol est rapidement absorbé après l'administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après une seule administration orale d'un comprimé de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les concentrations plasmatiques maximales de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 4,2 μ g/ml (paracétamol) sont respectivement atteintes après 1,8 heures [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 heures (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ sont de 5,1/4,7 heures [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 heures (paracétamol).

Au cours d'études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires sains après une administration orale unique et répétée de Tramadol/Paracétamol AB, aucune modification cliniquement significative des paramètres cinétiques de chaque substance active n'a été observée par rapport aux paramètres observés après l'administration des substances actives utilisées seules.

Absorption

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

Après l'administration de Tramadol/Paracétamol AB, l'absorption orale du paracétamol est rapide et presque totale. Elle s'effectue principalement dans l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales de paracétamol sont atteintes en une heure et ne sont pas modifiées par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de Tramadol/Paracétamol AB avec des aliments n'a aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques maximales ni sur le degré d'absorption du tramadol ou du paracétamol. Tramadol/Paracétamol AB peut donc se prendre indépendamment des repas.

Distribution

Le tramadol présente une affinité tissulaire élevée (V_d , $\beta=203 \pm 40$ l). Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20 %.

Le paracétamol semble se distribuer largement dans la plupart des tissus corporels, à l'exception du tissu graisseux. Son volume de distribution apparent est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement faible (~ 20 %) du paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le tramadol est largement métabolisé après une administration orale. Environ 30 % de la dose est excrétée par voie urinaire, sous forme inchangée, tandis que 60 % de la dose est excrétée 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 d'élimination plasmatique du métabolite M1 est de 7 heures.

Le métabolite M1 possède des propriétés analgésiques et il est plus puissant que la substance mère. Les concentrations plasmatiques du métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et il est probable que sa contribution à l'effet clinique ne se modifie pas en cas d'administration répétée.

Le métabolisme du paracétamol s'effectue principalement dans le foie et emprunte deux voies majeures : la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux doses 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). Dans les conditions normales d'utilisation, la détoxification de ce produit intermédiaire est rapide grâce au glutathion réduit et il est excrété dans l'urine après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. Néanmoins, en cas de surdosage massif, la quantité de ce métabolite augmente.

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par voie rénale. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est plus courte chez les enfants et légèrement plus longue chez les nouveau-nés et les patients cirrhotiques. Le paracétamol s'élimine principalement par la formation dose-dépendante de dérivés glucuro- et sulfoconjugués. Moins de 9 % du paracétamol est excrété sous forme inchangée par voie urinaire. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances s'allonge.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec l'association fixe (tramadol et paracétamol) pour en évaluer les effets carcinogènes ou mutagènes, ou les effets sur la fertilité.

Aucun effet tératogène attribuable au médicament n'a été observé chez les descendants de rats ayant reçu un traitement oral par l'association tramadol/paracétamol.

L'association tramadol/paracétamol s'est avérée toxique pour l'embryon et le fœtus chez le rat, à une dose maternelle toxique de 50/434 mg/kg de tramadol/paracétamol, c.-à-d. 8,3 fois la dose thérapeutique maximale utilisée chez l'être humain. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale a induit une diminution du poids fœtal et une augmentation des côtes surnuméraires. L'administration de doses plus faibles, induisant une toxicité maternelle moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg de tramadol/paracétamol), n'a provoqué aucun effet toxique chez l'embryon ou le fœtus.

Les résultats de tests standards de mutagénicité n'ont révélé aucun risque génotoxique potentiel du tramadol chez l'être humain.

Les résultats de tests de carcinogénicité ne suggèrent l'existence d'aucun risque potentiel du tramadol chez l'être humain.

Des études réalisées chez l'animal avec le tramadol ont révélé qu'en cas d'administration de doses très élevées, des effets sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale peuvent survenir en association avec une toxicité maternelle. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants n'étaient pas altérés. Le tramadol traverse la barrière placentaire. **Aucun effet sur la**

fertilité n'a été observé après une administration orale de doses de tramadol allant jusqu'à 50 mg/kg chez le rat mâle et 75 mg/kg chez le rat femelle.

Des études complémentaires n'ont révélé aucun signe de risque génotoxique significatif du paracétamol aux doses thérapeutiques (c.-à-d. non toxiques).

Des études à long terme réalisées chez le rat et la souris n'ont révélé aucun signe de risque cancérigène significatif aux doses non hépatotoxiques de paracétamol.

A ce jour, les études réalisées chez l'animal et l'expérience importante acquise chez l'être humain n'ont révélé aucun signe de toxicité sur les fonctions de reproduction.

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Amidon de maïs

Cellulose en poudre

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Amidon pré-gélatinisé

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

Oxyde de fer jaune (E172)

Polysorbate 80

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

Tramadol/Paracétamol AB comprimés pelliculés est disponible en emballage sous plaquettes en aluminium PVC/PVdC blanc opaque ou sous plaquettes en aluminium PVC/PVdC blanc opaque résistant aux enfants et en flacon en PEHD blanc opaque muni d'un bouchon en polypropylène.

Présentations :

Emballage sous plaquettes : 10, 20, 30, 60, 90 & 100 comprimés pelliculés

Flacon en PEHD : 30, 250 & 1 000 comprimés pelliculés

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 MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tramadol/Paracetamol AB 37,5 mg/325 mg – plaquette : BE485911

Tramadol/Paracetamol AB 37,5 mg/325 mg – flacon : BE485920

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

Date de première autorisation : 13/01/2016

Date de renouvellement de l'autorisation : 19/07/2018

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

Date de mise à jour du texte : 12/2024.

Date d'approbation du texte : 07/2025.