

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol, équivalent à 32,94 mg de tramadol, et 325 mg de paracétamol.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 1,25 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés sont de couleur jaune-marron, ovales, légèrement biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tramadol/Paracetamol Krka est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.

L'utilisation de Tramadol/Paracetamol Krka doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (voir aussi rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'utilisation de Tramadol/Paracetamol Krka doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol.

La dose devra être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient. La dose antalgique efficace la plus faible doit généralement être choisie.

La dose totale de 8 comprimés (équivalent à 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2600 mg de paracétamol) par jour ne doit pas être dépassée. L'intervalle posologique doit être d'au moins six heures.

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de Tramadol/Paracetamol Krka. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2600 mg de paracétamol).

Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 2 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tramadol/Paracetamol Krka ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Patients âgés

Un ajustement posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients jusqu'à 75 ans sans signe clinique d'insuffisance hépatique ou insuffisance rénale. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être retardée. Par conséquent, un allongement de l'intervalle entre deux prises peut être nécessaire.

Insuffisants rénaux/Dialysés

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, un allongement de l'intervalle entre deux prises doit être soigneusement envisagé.

Insuffisants hépatiques

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, un allongement de l'intervalle entre deux prises doit être soigneusement envisagé (voir rubrique 4.4). En raison de la présence de paracétamol, Tramadol/Paracetamol Krka ne peut pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés en entier, en buvant une quantité d'eau suffisante. Ils ne doivent être ni fractionnés ni croqués.

Objectifs du traitement et arrêt du traitement

Avant de débiter le traitement par Tramadol/Paracetamol Krka, une stratégie de traitement incluant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan de fin du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux recommandations en matière de prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, des contacts fréquents doivent être instaurés entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les dosages si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin de traitement par tramadol, il peut être conseillé de diminuer progressivement la dose afin de prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence de 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 par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les psychotropes.

Tramadol/Paracetamol Krka ne doit pas être administré aux patients qui sont traités par des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase ou l'ont été dans les 2 semaines précédentes (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

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 3 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Ne pas dépasser la dose maximale de 8 comprimés de Tramadol/Paracetamol Krka. Afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas prendre d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du tramadol, sans l'avis d'un médecin.
- Tramadol/Paracetamol Krka n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- Tramadol/Paracetamol Krka ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les risques associés à un surdosage en paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, un allongement de l'intervalle posologique doit être soigneusement envisagé.
- Tramadol/Paracetamol Krka n'est pas recommandé 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 soit un agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients prédisposés, traités par tramadol ou traités par des médicaments diminuant le seuil épileptogène, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement et les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par Tramadol/Paracetamol Krka qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être majoré lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.
- L'utilisation concomitante d'agonistes-antagonistes d'opioïdes (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.

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.

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.

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 4 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 cidessous:

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 amygdaléctomie 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.

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.

Précautions d'emploi

Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de Tramadol/Paracetamol Krka et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés est susceptible de provoquer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ce risque, la prescription concomitante avec ce type de sédatifs doit être réservée aux patients pour qui les autres options de traitement sont impossibles. Si l'on prend la décision de prescrire de Tramadol/Paracetamol Krka en association avec des sédatifs, on doit utiliser la dose minimale efficace et la durée du traitement concomitante doit être la plus brève possible.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 5 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi attentif pour les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. En pareil cas, il est vivement conseillé d'inciter les patients et les personnes qui les soignent à se montrer attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Trouble de tolérance et d'utilisation des opioïdes (abus et dépendance)

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique et un trouble d'utilisation des opioïdes (TUO) peuvent se développer lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que Tramadol/Paracetamol Krka. L'utilisation répétée de Tramadol/Paracetamol Krka peut entraîner un TUO. Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement aux opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou l'usage abusif intentionnel de Tramadol/Paracetamol Krka peut entraîner une surdose et/ou la mort. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à l'utilisation de substances (y compris les troubles liés à la consommation d'alcool), chez les fumeurs actuels ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant de commencer le traitement par Tramadol/Paracetamol Krka et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes du TUO. Si ces signes apparaissent, il faut conseiller aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront être surveillés pour détecter tout signe de comportement de recherche de drogue (par exemple, demandes de renouvellement trop précoces). Cela comprend l'examen des opioïdes concomitants et des médicaments psychoactifs (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de trouble de l'usage de drogues, une consultation avec un spécialiste de la toxicomanie doit être envisagée.

Tramadol/Paracetamol Krka sécable doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien, prédisposés aux convulsions, présentant des dysfonctionnements des voies biliaires, en état de choc, ayant une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles au niveau des centres respiratoires ou de la fonction respiratoire ou présentant une augmentation de la pression intracrânienne.

Un surdosage en paracétamol peut engendrer une toxicité hépatique chez certains patients.

Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage des opiacés, peuvent apparaître même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (voir rubrique 4.8).

Lorsqu'un patient ne nécessite plus de traitement par Tramadol/Paracetamol Krka, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage, 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 peropératoire. Dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

Sodium

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

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

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 6 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Associations contre-indiquées

- *IMAO non sélectifs*
risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, confusion, voire coma.
- *IMAO sélectifs A*
par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs.
Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, confusion, voire coma.
- *IMAO non sélectifs*
manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, confusion, voire coma.

En cas de traitement récent par IMAO, respecter un délai de 2 semaines avant l'instauration d'un traitement par tramadol.

Associations déconseillées

- *Alcool*
L'alcool majore l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse 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 en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du tramadol.
- *Agonistes-antagonistes opioïdes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)*
Diminution de l'effet analgésique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en compte

- Le tramadol peut induire des convulsions et augmenter le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSN), antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques et médicaments abaissant le seuil épileptogène (tel que le bupropion, la mirtazapine, le tetrahydrocannabinol).
- L'association de tramadol et de médicaments sérotoninergiques, tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSN), IMAO (voir rubrique 4.3), antidépresseurs tricycliques et mirtazapine peuvent entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- *Autres dérivés morphiniques* (y compris antitussifs et traitements de substitution). Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- *Autres dépresseurs du système nerveux central*, tels qu'autres dérivés morphiniques (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène. Ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- L'utilisation concomitante de Tramadol/Paracetamol Krka avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou la mort.
- Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés : L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4).

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 7 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du temps de prothrombine doit être réalisée en cas de co-administration de Tramadol/Paracetamol Krka avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.
- Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou post-opératoire de l'anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT₃ (*ondansétron*) a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients souffrant de douleurs post-opératoires.
- 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, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Tramadol/Paracetamol Krka étant une association fixe de substances actives à base de tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Données concernant le paracétamol:

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. 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 neuro développement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

Données concernant le tramadol:

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi chez la femme enceinte. Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire habituellement non cliniquement significatives. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

Tramadol/Paracetamol Krka étant une association fixe de substances actives contenant du tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant l'allaitement ou bien l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Tramadol/Paracetamol Krka. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire après une dose unique de Tramadol/Paracetamol Krka.

Données concernant le paracétamol:

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel en quantités non cliniquement significatives.

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 après la mise sur le marché 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 la combinaison de tramadol et du paracétamol.

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 8 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 exacerbées par l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central. En cas de survenue de ces symptômes, le patient ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques effectués avec l'association paracétamol/tramadol sont des nausées, des vertiges et une somnolence, 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 catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Fréquence des effets indésirables classés par système d'organe:

	Très fréquent	Fréquent	Peut fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition						hypoglycémie
Affections psychiatriques		confusion, troubles de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), troubles du sommeil	dépression, hallucinations, cauchemars,	délire, pharmacodépendance	abus ¹	
Affections du système nerveux	vertiges, somnolence	céphalées, tremblements	contractions musculaires involontaires, paresthésies, amnésie	ataxie, convulsions, syncope, troubles de la parole		
Affections oculaires				vision floue, myosis, mydriase		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			acouphènes			

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections cardiaques			palpitations, tachycardie, arythmie			
Affections vasculaires			hypertension, bouffées de chaleur			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée			
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences	dysphagie, méléna			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose, prurit	réactions cutanées (par exemple, éruption cutanée, urticaire)			
Affections du rein et des voies urinaires			albuminurie, troubles de la miction (dysurie et rétention urinaire)			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			frissons, douleurs thoraciques			
Investigations			augmentation des transaminases hépatiques			

¹ Reporté lors de la surveillance après la mise sur la marché

Dépendance aux médicaments

Utilisation répétée de Tramadol/Paracetamol Krka peut entraîner une dépendance au médicament, même à des doses thérapeutiques. Le risque de dépendance au médicament peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement aux opioïdes (voir rubrique 4.4).

Bien qu'elle n'ait pas été observée 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:

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 10 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus (tramadol).
- Les données de pharmacovigilance du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, notamment une élévation du temps de prothrombine.
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1\ 000$): réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1\ 000$): modification de l'appétit, faiblesse musculaire, dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la sensibilité individuelle et la durée du traitement) peuvent survenir après l'administration de tramadol. Ils incluent des troubles de l'humeur (habituellement un état d'euphorie, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement une augmentation) et des altérations des capacités cognitives et sensorielles (par exemple, capacité décisionnelle, troubles du comportement ou de la perception).
- L'aggravation d'un asthme a été rapportée bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Affections du système nerveux: Fréquence indéterminée: Syndrome sérotoninergique.
- Des symptômes de syndrome de sevrage médicamenteux, analogues à ceux notés lors d'un sevrage des opiacés, peuvent survenir, tels que: agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes ont été rarement rapportés à la suite d'un arrêt brutal du chlorhydrate de tramadol: attaques de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, et troubles inhabituels du SNC.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: fréquence non connue: hoquet.

Paracétamol

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares, toutefois une hypersensibilité incluant une éruption cutanée peut survenir. 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 suggèrent que le paracétamol pourrait entraîner une hypoprothrombinémie en cas d'administration conjointe avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le temps de prothrombine est resté inchangé.
- De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : des cas d'acidose pyroglutamique (APG) ont été rapportés à une fréquence indéterminée, lorsque le paracétamol est administré seul ou en association à la flucloxacilline en particulier chez les patients traités au long cours et présentant des facteurs de risque (voir rubriques 4.4 and 4.5)

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

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 11 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tramadol/Paracetamol Krka est une association fixe de substances actives. En cas de surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux substances actives.

Symptômes liés au surdosage en tramadol

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier de: myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, troubles de la conscience allant jusqu'au coma, convulsions et dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Le syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Symptômes liés au surdosage en paracétamol

Un surdosage est particulièrement préoccupant chez les jeunes enfants. Dans les 24 premières heures, les symptômes d'un surdosage en paracétamol se manifestent par: 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 glucidique et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication sévère, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un coma et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut apparaître même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'arythmie cardiaque et de pancréatite ont été rapportés.

Une atteinte hépatique peut survenir chez l'adulte après ingestion de 7,5 à 10 g, ou plus, de paracétamol. On considère qu'une quantité excessive de métabolites toxiques (habituellement inactivés par le glutathion lors de l'ingestion de paracétamol aux doses normales) pourrait se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

Traitement d'urgence

- Transfert immédiat dans une unité spécialisée.
- Maintien des fonctions respiratoires et circulatoires.
- Avant l'instauration du traitement, une prise de sang doit être effectuée dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques du paracétamol et du tramadol, et de réaliser les tests de la fonction hépatique.
- Les tests hépatiques doivent être effectués au départ (du surdosage) et répétés toutes 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 en faisant vomir le patient (s'il est conscient) par irritation ou par lavage gastrique.
- Le maintien des fonctions vitales, en particulier le maintien de la liberté des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire, doit être mis en place; la naloxone est l'antidote en cas de dépression respiratoire; les convulsions peuvent être traitées par du diazépam.
- Comme le tramadol est très faiblement éliminé du sérum par hémodialyse ou hémofiltration, le recours à ce seul traitement n'est pas adapté à une détoxification en cas d'intoxication aiguë provoquée par Tramadol/Paracetamol.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage en paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces cliniquement significatifs, le patient doit être hospitalisé en urgence et placé sous surveillance médicale immédiate. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol dans les 4 heures précédentes et chez un enfant ayant ingéré une dose \geq 150 mg/kg de paracétamol dans les 4 heures précédentes. Les concentrations plasmatiques en paracétamol doivent être mesurées plus de 4 heures après le surdosage afin d'évaluer le risque d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage en paracétamol). L'administration de méthionine par voie orale ou de NAC, qui peut avoir un effet

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 12 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut s'avérer nécessaire. L'administration intraveineuse de N-acétylcystéine est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la N-acétylcystéine doit être administrée même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et elle doit être continuée pendant un cycle complet de traitement. Le traitement par la N-acétylcystéine doit être instauré immédiatement en cas de suspicion de surdosage massif. Des mesures permettant le maintien des fonctions vitales doivent être disponibles.

Quelle que soit la quantité de paracétamol rapportée avoir été ingérée, l'antidote du paracétamol, la N-acétylcystéine, doit être administré par voie orale ou intraveineuse dans les plus brefs délais, si possible dans les 8 heures suivant l'intoxication.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analgésiques, opiacés en association avec des analgésiques non opiacés, tramadol et paracetamol, code ATC: N02AJ13.

Antalgique

Le tramadol est un antalgique opioïde qui agit sur le système nerveux central. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Les autres mécanismes contribuant aux effets analgésiques du produit 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. De même, la motilité gastro-intestinale n'est pas modifiée. Les effets sur le système cardiovasculaire sont généralement peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10^e à 1/6^e de celle de la morphine.

Le mécanisme d'action précis des propriétés antalgiques du paracétamol reste à établir; il pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

Tramadol/Paracetamol Krka est un antalgique de niveau II dans l'échelle de la douleur de l'OMS et doit être considéré comme tel par le médecin prescripteur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le tramadol est administré sous forme racémique et les formes [-] et [+] du tramadol et de son métabolite M1 sont détectées dans la circulation sanguine. 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 de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 4,2 µg/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 fixe tramadol/paracétamol, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque substance active n'a été observée par rapport aux paramètres de chacune des substances actives utilisées seules.

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 13 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Absorption

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

Après une administration de tramadol/paracetamol, l'absorption orale du paracétamol est rapide et presque complète et intervient principalement dans l'intestin grêle. Les pics de concentration plasmatique du paracétamol sont atteints en 1 heure et ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de tramadol/paracetamol en association avec des aliments n'a pas d'effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques ou sur le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol; ce médicament peut donc être pris 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 se distribuer largement dans les principaux tissus du corps humain à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement limitée (environ 20 %) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration par voie 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 du 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.

Le paracétamol est principalement métabolisé au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures: la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le cytochrome P 450 en un métabolite actif (la *N*-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, en cas d'intoxication massive, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins.

La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est 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 sulfo-conjugés. Moins de 9 % du paracétamol est excrété sous forme inchangée dans les urines. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est allongée.

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 14 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucune étude préclinique n'a été réalisée sur l'association fixe (*tramadol et paracétamol*) pour en évaluer la carcinogénèse, la mutagenèse ou l'effet sur la fertilité.

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

L'association tramadol/paracétamol s'est avérée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat à dose materno-toxique (50/434 mg/kg tramadol/paracétamol), soit 8,3 fois la dose thérapeutique maximale 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 des fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entraînant une materno-toxicité 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 mutagenicité 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* révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogénèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une maternotoxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement de la progéniture n'ont pas été modifiés. Le *tramadol* traverse la barrière placentaire. La fertilité chez l'homme et la femme n'est pas affecté.

Des études poussées n'ont pas mis en évidence de risque génotoxique significatif du paracétamol à doses thérapeutiques (c'est-à-dire, non toxiques).

A ce jour, les études animales et l'expérience chez l'homme n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les fonctions de reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

Amidon de maïs pré-gélatinisé
 Carboxyméthylamidon sodique (type A)
 Cellulose microcristalline (E460)
 Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage:

Hypromellose (E464)
 Dioxyde de titane (E171)
 Macrogol 400
 Oxyde de fer jaune (E172)
 Polysorbate 80

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 15 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Boîte de 2 comprimés pelliculés (plaquettes de 2 comprimés) ou 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 et 100 comprimés pelliculés (plaquettes de 10 comprimés) sous plaquettes (PVC/PVDC film blanc, aluminium film).

Boîte de 2 comprimés pelliculés (plaquettes de 2 comprimés) ou 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 et 100 comprimés pelliculés (plaquettes de 10 comprimés) sous plaquettes avec sécurité enfant (PVC/PVDC film blanc, papier/aluminium film).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE471733

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

Date de première autorisation: 23/03/2015

Date de renouvellement de l'autorisation: 07/08/2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 10/2024

PI_Text075229 2	- Updated:	Page 16 of 16
--------------------	------------	---------------