

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tramadol/Paracetamol Sandoz 37,5 mg/325 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé 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

Comprimé.

Comprimés blancs, oblongs (15 x 6,5 mm), avec barre de cassure.

La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés de Tramadol/Paracetamol Sandoz sont indiqués pour le traitement symptomatique des douleurs modérées à sévères.

L'utilisation de Tramadol/Paracetamol Sandoz doit être réservée aux patients présentant des douleurs modérées à sévères nécessitant l'administration d'une association de tramadol et de paracétamol (voir aussi la rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'utilisation de Tramadol/Paracetamol Sandoz doit être réservée aux patients présentant des douleurs modérées à sévères nécessitant l'administration d'une association de tramadol et de paracétamol.

La posologie doit être adaptée selon l'intensité de la douleur et la sensibilité de chaque patient. On doit en règle générale choisir la dose analgésique efficace la plus faible. La dose totale de 8 comprimés (équivalant à 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2 600 mg de paracétamol) par jour ne doit pas être dépassée. L'intervalle entre les doses ne doit pas être inférieur à six heures.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

La dose initiale recommandée est de deux comprimés de Tramadol/Paracetamol Sandoz 37,5 mg/325 mg. Des doses supplémentaires peuvent être prises si nécessaire, sans dépasser 8 comprimés par jour (équivalant à 300 mg de tramadol et 2 600 mg de paracétamol). L'intervalle entre les doses ne doit pas être inférieur à 6 heures.

Tramadol/Paracetamol Sandoz ne doit en aucun cas être administré pendant plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir également rubrique 4.4). Si une utilisation répétée ou un traitement à long terme par l'association tramadol/paracétamol est nécessaire en raison de la nature et de la sévérité de l'affection,

une surveillance étroite et régulière devra être mise en place (avec des pauses dans le traitement si possible) pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Population pédiatrique

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

Patients âgés

Il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients de moins de 75 ans sans insuffisance hépatique ou rénale cliniquement manifeste. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination peut être prolongée. Par conséquent, l'intervalle entre les doses doit être allongé si nécessaire, 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, un allongement de l'intervalle entre deux doses doit être soigneusement envisagé en fonction des besoins du patient.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire : 10 à 50 mL/min), la posologie du paracétamol devra être réduite (dose journalière maximale : 2 000 mg).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, un allongement de l'intervalle entre deux doses doit être soigneusement envisagé en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4).

En raison de la présence de paracétamol, Tramadol/Paracétamol Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Chez les patients dont la fonction hépatique est altérée ou qui présentent la maladie de Gilbert, la posologie du paracétamol devra être réduite ou l'intervalle entre deux doses devra être allongé.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec une quantité de liquide suffisante. Ils ne doivent pas être divisés, croqués ou écrasés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Intoxication aiguë par de l'alcool, des médicaments hypnotiques, des analgésiques centraux, des opioïdes ou des médicaments psychotropes
- Tramadol/Paracétamol Sandoz ne doit pas être administré à des patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les deux semaines suivant leur arrêt (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique sévère
- Epilepsie non maîtrisée par un traitement (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, la dose maximale de 8 comprimés par jour de Tramadol/Paracétamol Sandoz 37,5 mg/325 mg (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2 600 mg de paracétamol) ne doit pas être dépassée. Pour éviter tout surdosage accidentel, il conviendra de conseiller aux patients de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser simultanément d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments en vente libre) ou du chlorhydrate de tramadol, sans consulter l'avis d'un médecin.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 mL/min), l'association tramadol/paracétamol n'est pas recommandée.

- Tramadol/Paracétamol Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les dangers d'un surdosage de paracétamol sont plus grands chez les patients atteints de maladie alcoolique du foie non cirrhotique. Dans les cas modérés, un allongement de l'intervalle entre les doses doit être envisagé avec prudence.
- En cas d'insuffisance respiratoire sévère, l'association tramadol/paracétamol n'est pas recommandée.
- Le tramadol n'est pas adapté comme substitut pour les patients dépendants aux opioïdes. Bien que le tramadol soit un agoniste opioïde, il ne permet pas de supprimer les symptômes de sevrage des morphiniques.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par le tramadol prédisposés aux crises d'épilepsie ou prenant d'autres médicaments qui abaissent le seuil épileptogène, en particulier des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des antidépresseurs tricycliques, des neuroleptiques, des analgésiques centraux ou des anesthésiques locaux. Les patients épileptiques dont l'épilepsie est maîtrisée par un traitement ou les patients prédisposés aux crises d'épilepsie ne doivent être traités par l'association tramadol/paracétamol qu'en cas de nécessité absolue.
- Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut augmenter si 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).

Précautions d'emploi

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent apparaître, même à des doses thérapeutiques. La nécessité clinique du traitement analgésique doit être vérifiée régulièrement (voir rubrique 4.2). Chez les patients dépendants aux opioïdes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus ou de dépendance aux drogues, le traitement doit être limité dans le temps et mené sous supervision médicale.

L'association tramadol/paracétamol doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant subi un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, en cas de dysfonctionnement des voies biliaires, en cas d'état de choc, chez les patients présentant une altération de la conscience pour des raisons inconnues, en cas de problèmes affectant le centre respiratoire ou la fonction respiratoire, ou chez les patients présentant une augmentation de la pression intracrânienne.

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

Des symptômes de sevrage, similaires aux symptômes observés lors du sevrage des opiacés, peuvent apparaître même après un traitement limité dans le temps à des doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8). Il est possible d'éviter les symptômes de sevrage en réduisant la dose progressivement au moment de l'arrêt du traitement, en particulier si le traitement a été prolongé. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (voir rubrique 4.8.).

Lors d'une étude, l'utilisation de tramadol pendant une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a favorisé la mémorisation peropératoire. En l'attente d'informations complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

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

Tramadol

Associations contre-indiquées :

Inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase

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

Inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase-A

Par extrapolation à partir des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase

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

Inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase-B

Symptômes d'excitation centrale évocateurs d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel, voire coma.

En cas de traitement récent par des inhibiteurs MAO, deux semaines doivent s'écouler avant de commencer le traitement par le tramadol.

Associations non recommandées :

Alcool

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

L'effet sur la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Éviter de consommer des boissons alcoolisées et des médicaments contenant de l'alcool.

Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques

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

Agonistes/antagonistes opioïdes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet analgésique par inhibition compétitive au niveau des récepteurs, avec risque de syndrome de sevrage.

Associations à prendre en compte :

Le tramadol peut induire des convulsions et augmenter la probabilité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des neuroleptiques et des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène (comme le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol) à induire des convulsions.

L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de **médicaments sérotoninergiques**, comme 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 MAO (voir rubrique 4.3), les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine, peut entraîner une toxicité sérotoninergique.

La survenue d'un syndrome sérotoninergique est probable lorsqu'un des phénomènes suivants est observé :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire, avec une agitation ou une diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle supérieure à 38 °C et clonus inductible ou oculaire

L'arrêt des médicaments sérotoninergiques aboutit généralement à une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

Autres dérivés opioïdes (y compris les antitussifs et les traitements de substitution), les barbituriques et les benzodiazépines

Augmentation du risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle en cas de surdosage.

Autres dépresseurs du système nerveux central, comme d'autres dérivés opioïdes (y compris les antitussifs et les traitements de substitution), les barbituriques, les benzodiazépines, d'autres anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques sédatifs, les neuroleptiques, les antihypertenseurs à action centrale, le thalidomide et le baclofène

Ces médicaments peuvent entraîner une intensification de la dépression du système nerveux central.

L'effet sur la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Lorsque cela sera médicalement approprié, il conviendra de procéder à une évaluation périodique du taux de prothrombine en cas d'administration concomitante de l'association tramadol/paracétamol et de composés semblables à la warfarine, étant donné que des augmentations de l'INR ont été rapportées.

Dans un nombre limité d'études, l'administration préopératoire et post-opératoire d'ondansétron – un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT₃ – a augmenté les besoins en tramadol des patients présentant des douleurs post-opératoires.

Paracétamol

Lorsque cela sera médicalement approprié, il conviendra de procéder à une évaluation périodique du taux de prothrombine en cas d'administration concomitante de l'association tramadol/paracétamol et de composés semblables à la warfarine, étant donné que des augmentations de l'INR ont été rapportées.

La rapidité de l'absorption du paracétamol peut être accrue par le métoclopramide ou la dompéridone, et l'absorption peut être réduite par la cholestyramine. La cholestyramine ne doit pas être administrée dans l'heure qui suit l'administration du paracétamol, afin d'obtenir un effet analgésique maximal.

L'isoniazide affecte la pharmacocinétique du paracétamol, avec une potentialisation éventuelle de la toxicité hépatique.

Le probénécide inhibe la liaison du paracétamol à l'acide glucuronique, entraînant ainsi une réduction de la clairance du paracétamol par un facteur d'environ 2. Chez les patients prenant du probénécide en concomitance, la posologie du paracétamol devra être réduite.

L'utilisation de substances qui ont un effet inducteur sur les enzymes hépatiques – comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la rifampicine et le millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*) – peut augmenter l'hépatotoxicité du paracétamol en raison de la formation plus importante et plus rapide de métabolites toxiques. Par conséquent, il conviendra de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de substances qui ont un effet inducteur sur les enzymes.

Le paracétamol peut affecter la pharmacocinétique du chloramphénicol. Un contrôle des concentrations plasmatiques du chloramphénicol est recommandé en cas d'association de paracétamol à un traitement par chloramphénicol en injection.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Données concernant le paracétamol

Une grande quantité de données recueillies auprès de femmes enceintes n'indique aucune malformation, ni aucune toxicité sur le fœtus/nouveau-né. Le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, en cas de besoin clinique ; toutefois, il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus basse.

Données concernant le tramadol

Le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car les preuves disponibles ne permettent pas d'évaluer l'innocuité du tramadol chez la femme enceinte. Le tramadol, administré avant ou pendant l'accouchement, n'affecte pas la contractilité de l'utérus. Chez le nouveau-né, il peut affecter la fréquence respiratoire de manière généralement non cliniquement pertinente. Un traitement à long terme pendant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement

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

Données concernant le paracétamol

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel, mais en quantité non cliniquement significative. Les données publiées disponibles ne contre-indiquent pas l'allaitement pour les femmes utilisant des

médicaments contenant uniquement du paracétamol comme substance active.

Données concernant le tramadol

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est excrétée dans le lait maternel. Ainsi, immédiatement à la suite de l'accouchement, pour une dose maternelle orale quotidienne jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit en moyenne 3 % de la dose maternelle ajustée en fonction du poids. Par conséquent, le tramadol ne doit 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

Les données de pharmacovigilance n'indiquent pas l'existence d'un effet du tramadol sur la fertilité. Les études réalisées 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 entraîner une somnolence ou des vertiges qui peuvent être renforcés par l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC). Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

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 par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Hypoglycémie
Affections psychiatriques		Etat confusionnel, modifications de l'humeur (anxiété, nervosité, état euphorique), troubles du sommeil	Dépression, hallucination, cauchemars	Délire, dépendance médicamenteuse	Abus	
Affections du système	Sensations vertigineuses,	Céphalée, tremblements	Contractions musculaires	Ataxie, convulsions,		

nerveux	somnolence		involontaires, paresthésie, amnésie	syncope, troubles de l'élocution		
Affections oculaires				Vision trouble, myosis, mydriase		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Tintements ou bourdonnements dans les oreilles			
Affections cardiaques			Palpitations, tachycardie, arythmie			
Affections vasculaires			Hypertension, bouffées de chaleur			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée			
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements, constipation, bouche sèche, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, flatulences	Dysphagie, méléna			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose, prurit	Réactions dermiques (ex. : rash, 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, douleur thoracique			
Investigations			Transaminases augmentées			

Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés pendant les essais cliniques, ils sont connus pour être associés à l'administration de tramadol ou de paracétamol et leur survenue ne peut donc pas être exclue :

Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus
- Les données de pharmacovigilance du tramadol ont révélé de rares cas d'altération de l'effet de la warfarine, dont une augmentation du taux de prothrombine.
- Rares : réactions allergiques accompagnées de symptômes respiratoires (ex. : dyspnée, bronchospasme, sibilances, œdème angioneurotique) et anaphylaxie
- Rares : modification de l'appétit, faiblesse motrice et dépression respiratoire

Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après l'administration de tramadol ; leur intensité et leur nature varieront d'un patient à l'autre (selon la personnalité du patient et la durée du traitement). Ces effets incluent des modifications de l'humeur (habituellement humeur euphorique, parfois dysphorie), des modifications de l'activité (généralement inexistante, parfois augmentée) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (ex. : capacités décisionnelles, troubles de la perception).

Une aggravation de l'asthme a été rapportée, sans qu'un lien de causalité n'ait pu être établi.

Des symptômes d'un syndrome de sevrage, similaires à ceux survenant en cas de sevrage des opiacés, peuvent survenir. Il peut s'agir des suivants : une agitation, une anxiété, une nervosité, une insomnie, une hyperkinésie, des tremblements et des symptômes gastro-intestinaux.

D'autres symptômes très rarement observés en cas d'arrêt soudain du chlorhydrate de tramadol comprennent des crises de panique, une anxiété sévère, des hallucinations, des paresthésies, des tintements ou bourdonnements dans les oreilles et des symptômes inhabituels touchant le SNC.

Paracétamol

Les effets indésirables du paracétamol sont rares mais des réactions d'hypersensibilité – dont des rashes cutanés – peuvent survenir.

Des cas de dyscrasie du sang ont été rapportés, dont une thrombopénie et une agranulocytose, mais un lien de causalité n'a pas nécessairement été établi avec le paracétamol.

Plusieurs rapports suggèrent que le paracétamol peut entraîner une hypoprothrombinémie en cas d'administration avec des composés similaires à la warfarine. Dans d'autres études, le taux de prothrombine n'a pas changé.

De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés.

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	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Direction de la Santé http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine Nancy (F) http://crpv.chu-nancy.fr

4.9 Surdosage

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

Symptômes de surdosage du tramadol

En principe, lors d'une intoxication par le tramadol, on doit s'attendre à observer des symptômes similaires à ceux provoqués par d'autres antalgiques centraux (opioïdes). Ces symptômes incluent notamment les suivants : 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 un arrêt respiratoire.

Symptômes de surdosage du paracétamol

Un surdosage est particulièrement à craindre chez les jeunes enfants. Au cours des premières 24 heures, les symptômes d'un surdosage par le paracétamol comprennent une pâleur, des nausées, des vomissements, de l'anorexie et des douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication sévère, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un coma et le décès du patient. Une insuffisance rénale aiguë, avec nécrose tubulaire aiguë, peut se développer, même en l'absence de lésions hépatiques sévères. Des arythmies cardiaques et des cas de pancréatite ont été rapportés.

Des lésions hépatiques sont possibles chez les adultes ayant pris 7,5 à 10 g ou plus de paracétamol. On estime que des quantités en excès d'un métabolite toxique (généralement détoxifié de façon adéquate par le glutathion lorsque les doses ingérées de paracétamol sont normales) se lient de manière irréversible au tissu hépatique.

Traitement en urgence

- Transférer le patient immédiatement dans un service spécialisé.
- Maintenir les fonctions respiratoire et circulatoire.
- Avant de commencer le traitement, prélever un échantillon sanguin dès que possible après le surdosage afin de mesurer la concentration plasmatique de paracétamol et de tramadol et de réaliser un bilan hépatique.
- Réaliser le bilan hépatique au début (du surdosage) et le répéter toutes les 24 heures. On observe habituellement une élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) qui se normalise après une ou deux semaines.
- Vider l'estomac en faisant vomir le patient par irritation (si le patient est conscient) ou procéder à un lavage gastrique.
- Des mesures de soutien, comme le maintien de l'ouverture des voies respiratoires et le maintien de la fonction cardiovasculaire, doivent être prises ; utiliser la naloxone pour inverser la dépression respiratoire ; les convulsions peuvent être maîtrisées à l'aide de diazépam.
- Le tramadol est faiblement éliminé du sérum par hémodialyse ou hémofiltration. Le traitement d'une intoxication aiguë par l'association tramadol/paracétamol par hémodialyse ou hémofiltration seulement n'est donc pas adéquat.

Il est essentiel de traiter immédiatement tout surdosage de paracétamol. Malgré l'absence de symptômes précoces significatifs, les patients doivent être envoyés de toute urgence à l'hôpital pour une prise en charge médicale immédiate et tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol dans les 4 heures précédentes, ainsi que tout enfant ayant ingéré ≥ 150 mg/kg de paracétamol au cours des 4 heures précédentes,

doit subir un lavage gastrique.

Les concentrations sanguines de paracétamol doivent être mesurées plus de 4 heures après le surdosage afin qu'il soit possible d'évaluer le risque de développement de lésions hépatiques (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 être nécessaire. L'administration de N-acétylcystéine par voie intraveineuse est particulièrement bénéfique si elle a lieu dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la N-acétylcystéine doit être administrée même si le patient est présenté plus de 8 heures après le surdosage, et l'administration doit se poursuivre pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la N-acétylcystéine doit être instauré immédiatement dès lors qu'il y a suspicion d'un surdosage massif. Des mesures de soutien générales doivent être disponibles.

Quelle que soit la quantité de paracétamol signalée comme ayant été ingérée, l'antidote du paracétamol, la N-acétylcystéine, doit être administré par voie orale ou intraveineuse, aussi rapidement que possible, si possible dans les 8 heures suivant le surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antalgiques, opioïdes en association avec des antalgiques non-opioïdes
Code ATC : N02AJ13

Le tramadol est un antalgique opioïde qui agit sur le système nerveux central. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , présentant une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Les autres mécanismes contribuant à son effet analgésique sont une inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et une augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a un effet antitussif. A la différence de la morphine, le tramadol, sur une large plage de doses analgésiques, n'a pas d'effet déresseur respiratoire. De même, le tramadol ne modifie pas la motilité gastro-intestinale. Ses effets cardiovasculaires sont généralement légers. La puissance du tramadol est jugée équivalente à un dixième à un sixième de celle de la morphine.

Le mécanisme précis expliquant les propriétés analgésiques du paracétamol est inconnu ; il pourrait impliquer des effets centraux et périphériques.

L'association tramadol/paracétamol est un antalgique de palier II sur l'échelle de l'OMS et doit être utilisée comme telle par le médecin.

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 le sang. Bien que le tramadol soit rapidement absorbé après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après administration unique par voie 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 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 2,5 h (paracétamol).

Lors des études de pharmacocinétique réalisées sur des volontaires sains après administration par voie orale unique et répétée de l'association de tramadol/paracétamol, aucune modification clinique significative des

paramètres cinétiques de chaque substance active n'a été observée comparativement aux paramètres de chaque substance active utilisée seule.

Absorption

Après administration orale, le tramadol racémique est rapidement et presque complètement absorbé. 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 administration de l'association tramadol/paracétamol, l'absorption orale du paracétamol est rapide et pratiquement complète ; elle a lieu principalement dans l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales du paracétamol sont atteintes en une heure et ne sont pas modifiées par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de l'association tramadol/paracétamol avec de la nourriture n'a pas d'effet significatif sur la concentration plasmatique maximale ni sur l'absorption du tramadol ni du paracétamol ; Tramadol/Paracetamol Sandoz peut donc être pris indépendamment des repas.

Distribution

Le tramadol présente une affinité tissulaire élevée ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ L). Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué dans la plupart des tissus hormis le tissu adipeux. Son volume de distribution apparent est d'environ 0,9 L/kg. Une proportion relativement faible (environ 20 %) du paracétamol est liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le tramadol est largement métabolisé après administration orale. Environ 30 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée, tandis 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 lui-même métabolisé par N-déméthylation et par conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie d'élimination plasmatique du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 présente des propriétés analgésiques et il est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et la contribution à l'effet clinique ne devrait pas être modifiée en cas d'administration multiple.

Le paracétamol est métabolisé principalement dans le foie par deux voies hépatiques majeures : la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450 en un intermédiaire actif (la N-acétyl-benzoquinone imine) qui, dans des conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et excrété dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique. Toutefois, en cas de surdosage massif, la quantité de ce métabolite augmente.

Élimination

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par le rein. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez l'adulte. Elle est plus courte chez l'enfant et légèrement plus longue chez le nouveau-né et chez les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par la formation dose-dépendante de dérivés glucuroconjugés et sulfoconjugés. 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 augmentée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Tramadol/paracétamol

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec l'association fixe (tramadol et paracétamol) afin d'évaluer ses effets cancérogènes ou mutagènes, ou ses effets sur la fertilité.

Aucun effet tératogène pouvant être attribué au médicament n'a été observé parmi la descendance de rats traités par voie orale avec l'association tramadol/paracétamol.

L'association tramadol/paracétamol s'est avérée toxique pour l'embryon et le fœtus chez le rat à une dose toxique pour la mère (50/434 mg/kg de chlorhydrate de tramadol/paracétamol), c'est-à-dire une dose égale à 8,3 fois la dose thérapeutique maximale chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité pour l'embryon et le fœtus se traduit par une diminution du poids fœtal et une augmentation du nombre de côtes surnuméraires. Des doses plus faibles, exerçant des effets toxiques pour la mère moins sévères (10/87 et 25/217 mg/kg de chlorhydrate de tramadol/paracétamol), n'ont pas eu d'effets toxiques sur l'embryon ni le fœtus.

Tramadol

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

Les résultats des tests de cancérogénicité n'indiquent pas de risque potentiel du tramadol pour l'homme.

Les études animales réalisées avec le tramadol ont révélé, à des doses très élevées, des effets sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale, associés à une toxicité pour les mères. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement de la descendance n'ont pas été affectés. Le tramadol traverse la barrière placentaire. Aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles n'a été observé.

Paracétamol

Des études extensives n'ont mis en évidence aucune preuve d'un risque génotoxique significatif du paracétamol à des doses thérapeutiques (c'est-à-dire non toxiques).

Des études à long terme réalisées chez le rat et la souris n'ont montré aucun signe d'effets tumorigènes pertinents à des doses non hépatotoxiques de paracétamol.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 29/32
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Amidon de maïs pré-gélatinisé

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

Les comprimés de Tramadol/Paracetamol Sandoz sont conditionnés dans des films thermosoudés en aluminium/polyéthylène ou dans des plaquettes en aluminium/PVC-PVDC.

Tramadol/Paracetamol Sandoz 37,5 mg/325 mg comprimés : boîtes de 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 et 100 comprimés.

(Les présentations contenant 100 comprimés sont limitées à un usage hospitalier.)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Films thermosoudés : BE489760

Plaquettes : BE489751

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

10/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2017