

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tramadol/Paracetamol Teva 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

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé de couleur pêche, en forme de capsule, portant les inscriptions "T37.5" sur une face et "A325" sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés de Tramadol/Paracetamol Teva sont indiqués pour le traitement symptomatique de la douleur modérée à sévère.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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 ne doit pas être inférieur à six heures.

Adulte et adolescent (à partir de 12 ans)

La dose initiale recommandée est de deux comprimés de tramadol/paracétamol. Si nécessaire, le patient peut prendre des doses supplémentaires, mais sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2 600 mg de paracétamol par jour).

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

La durée du traitement par tramadol/paracétamol ne doit en aucun cas dépasser la durée strictement nécessaire (voir rubrique 4.4). Si une utilisation répétée ou un traitement à long terme par tramadol/paracétamol s'avère nécessaire en raison de la nature et de la sévérité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être appliquée (si possible, avec des pauses sans traitement) afin de vérifier s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés jusqu'à un âge de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement avérée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale/dialyse

Chez les patients présentant une insuffisance rénale l'élimination de tramadol est retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique l'élimination de tramadol est retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4).

En raison de la présence de paracétamol, l'usage de tramadol/paracétamol n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Objectifs du traitement et arrêt

Avant l'initiation d'un traitement avec tramadol/paracétamol, 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).

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques à action centrale, aux opioïdes ou aux psychotropes.
- Ne pas administrer tramadol/paracétamol pendant un traitement par des inhibiteurs de la monoamine oxydase ni pendant les deux semaines suivant son 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 ne pas dépasser la dose maximale de 8 comprimés de tramadol/paracétamol. Afin d'éviter tout surdosage accidentel, conseiller aux patients de ne dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser simultanément un autre produit contenant du paracétamol (y compris un médicament obtenu sans ordonnance) ou du chlorhydrate de tramadol sans l'avis d'un médecin.
- 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 mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.
- L'utilisation de tramadol/paracétamol est déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- Ne pas utiliser tramadol/paracétamol 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, en allongeant l'intervalle entre les prises.
- L'utilisation de tramadol/paracétamol est déconseillée en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Le tramadol ne convient pas au traitement de substitution chez les patients dépendants aux opioïdes. Même s'il est un agoniste des opioïdes, le tramadol ne permet pas de réprimer les symptômes de sevrage à la morphine.

- Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par tramadol et 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 par le traitement et les patients prédisposés aux convulsions ne doivent être traités par tramadol/paracétamol qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Ce risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.

- L'utilisation concomitante d'agonistes-antagonistes opioïdes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) est déconseillée (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. 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.

- 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. 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/Ethiopien | 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. 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.

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

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

Chez les patients dépendants des opioïdes et chez les patients présentant des antécédents de dépendance ou d'abus médicamenteux, le traitement ne doit être administré que sur une courte durée et sous surveillance médicale.

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

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

Précautions d'emploi

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés : L'utilisation concomitante de tramadol/paracétamol et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire de tramadol/paracétamol en même temps que des médicaments sédatifs est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Tramadol/paracétamol doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien, une prédisposition aux convulsions, des affections des voies biliaires, un état de choc, une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles du centre respiratoire ou de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

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

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux qui surviennent lors d'un sevrage aux opioïdes pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (voir rubrique 4.8). Les symptômes du sevrage peuvent être évités en diminuant progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement surtout après de longues périodes d'administration de Tramadol/Paracetamol Teva. De rares cas de dépendance et d'abus médicamenteux ont été rapportés (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 per-opératoire. Eviter l'utilisation de tramadol pendant les anesthésies peu profondes tant qu'on ne dispose pas d'informations supplémentaires.

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, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel et même coma.

- IMAO sélectifs A
Par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs.
Risque de syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel et même coma.

- IMAO sélectifs B
Symptômes d'excitation centrale évocateurs d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel et même 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'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
- 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 blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en considération

- Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres produits abaissant le seuil épileptogène (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).
- 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) 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 des médicaments antitussifs et des traitements de substitution), gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, médicaments antihypertenseurs à action centrale, thalidomide et baclofène.
Ces médicaments peuvent augmenter la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés :
L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).
- L'utilisation concomitante de tramadol/paracetamol avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou un décès.
- En fonction des besoins cliniques, une évaluation du taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement en cas de co-administration de Tramadol/Paracetamol Teva avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.
- Au cours d'un nombre limité d'études, l'utilisation pré- ou postopératoire d'ondansétron, un antiémétique antagoniste 5-HT₃ a augmenté les besoins en tramadol chez les patients présentant des douleurs postopératoires.
- 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

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

Données concernant le paracétamol :

Les études sur les animaux sont insuffisantes pour conclure à une toxicité sur la reproduction. Une grande quantité de données sur les femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité malformative, ni de toxicité fœto- / néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

Données concernant le tramadol :

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

Étant donné que tramadol/paracétamol est une association fixe de substances actives incluant le tramadol, il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement ou l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par tramadol/paracétamol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire après une dose unique de tramadol/paracétamol.

Données concernant le paracétamol :

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel mais les quantités excrétées ne sont pas 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

Les études après-commercialisation n'ont pas mis en évidence d'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 tramadol et 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 un véhicule ni utiliser de machines s'il présente ces effets.

4.8 Effets indésirables

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Très rare (< 1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|--|------------------------|---|--|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | | | hypoglycémie |
| Affections psychiatriques | | état confusionnel, modification de l'humeur (anxiété, | dépression, hallucinations, cauchemars | délire, dépendance médicamenteuse | | |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Tramadol-Paracetamol Teva-SKPF-AfsIV50-aug24.docx

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Très rare (< 1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|--|-----------------------------|---|---|---|------------------------|------------------------|
| | | nervosité, humeur euphorique). troubles du sommeil | | | | |
| Affections du système nerveux | étourdissements, 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 | | | |
| Affections cardiaques | | | palpitations, tachycardie, arythmies | | | |
| Affections vasculaires | | | Hypertension, bouffées vasomotrices | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | dyspnée | | | |
| Affections gastro-intestinales | nausées | vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, flatulence | dysphagie, méléna | | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | hyperhidrose, prurit | réactions cutanées (p. ex. éruption cutanée, urticaire) | | | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | albuminurie, troubles de la miction (dysurie et rétention urinaire) | | | |
| Troubles généraux et | | | frissons, douleurs | | | |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Très rare (< 1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|--|------------------------|----------------------------|--|------------------------------|------------------------|------------------------|
| anomalies au site d'administration | | | thoraciques | | | |
| Investigations | | | augmentation des taux de transaminases | | | |
| Caractéristiques socio-environnementales | | | | | abus | |

Description des effets indésirables sélectionnés

Dépendance aux médicaments

L'administration répétée de tramadol/paracétamol 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 rubrique 4.4).

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

Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.
- La pharmacovigilance du tramadol a révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, incluant une élévation du temps de prothrombine.
- Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) : réactions allergiques s'accompagnant de symptômes respiratoires (p. ex. dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème angioneurotique) et anaphylaxie.
- Rare (≥ 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 humeur euphorique, occasionnellement une dysphorie), des modifications de l'activité (généralement une diminution, occasionnellement une augmentation) et des modifications des capacités cognitives et sensorielles (p. ex. 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 opioïdes 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.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Fréquence indéterminée : hoquet.
- Syndrome sérotoninergique (fréquence indéterminée).

Paracétamol

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares mais une hypersensibilité incluant une éruption cutanée peut survenir. Des cas de dyscrasie sanguine ont également été rapportés et incluaient une thrombocytopenie 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.
- 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 et 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Tramadol/paracétamol 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 se développer, même en l'absence d'une atteinte hépatique sévère. Des arythmies cardiaques et une pancréatite ont été rapportées.

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 lie 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 afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol et afin de réaliser des tests de fonction hépatique.
- Réaliser des tests de 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 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 environ 7,5 g ou plus de paracétamol au cours des 4 heures précédentes, ou chez tout enfant ayant ingéré 150 mg/kg ou plus 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 : Opiacés en association avec analgésiques non-opioïdes, code ATC : N02AJ13

Analgésiques

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 ses effets analgésiques 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 dépresseur respiratoire. De même, la motilité gastro-intestinale ne se modifie pas. Les effets cardiovasculaires sont généralement légers. La puissance du tramadol est considérée comme étant 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 est un antalgique 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, 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, l'absorption orale du paracétamol est rapide et presque totale et 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 concomitante de tramadol/paracétamol 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 peut donc se prendre indépendamment des repas.

Distribution

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

Le paracétamol semble se distribuer largement dans la plupart des tissus de l'organisme, à l'exception du tissu grasseux. 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 la 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 M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie d'élimination plasmatique du 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 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. L'inhibition d'un ou des deux types d'isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 impliqués dans la biotransformation du tramadol peut affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif.

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 avec les posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450 en un produit intermédiaire actif (la N-acétyl benzoquinone imine). 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.

Elimination

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 conventionnelle utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité sur la reproduction et le développement n'est pas disponible.

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. La fertilité chez le mâle et la femelle n'a pas été modifiée.

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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Kollicoat IR Coating [copolymère greffé de macrogol et d'alcool (poly)vinyle]

Amidon de maïs prégélatinisé

Cellulose microcristalline

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Opadry II Beige 85F97409 :

Alcool polyvinyle

Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation du produit fini emballé dans des plaquettes : 36 mois.
La durée de conservation du produit fini emballé dans des piluliers : 24 mois.

Stabilité en cours d'utilisation du pilulier : 50 jours après la première ouverture.

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 en carton contenant des plaquettes (PVC/Al), avec 2, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 et 120 comprimés.
Pilulier en PEHD muni d'un bouchon en polypropylène pour le conditionnement de 10 comprimés.
Pilulier en PEHD muni d'un bouchon en polypropylène pour le conditionnement de 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Plaquette : BE429353

Pilulier : BE429362

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

Date de première autorisation: 08/11/2012.
Date de dernier renouvellement: 06/06/2014

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

Date de dernière mise à jour du RCP: 08/2024.
Date de dernière approbation du RCP: 08/2024.