ANSM - Mis à jour le : 10/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAMADOL/PARACETAMOL TEVA 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol..... 37,5 mg
Paracétamol..... 325 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur pêche, en forme de gélule, gravé « T37.5 » sur une face et « A325 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TRAMADOL/PARACETAMOL TEVA est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'utilisation de tramadol/paracétamol 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 de chaque patient. La dose analgésique efficace la plus faible doit généralement être choisie. La dose totale de 8 comprimés (soit 300 mg de chlorhydrate de tramadol et 2 600 mg de paracétamol) par jour ne doit pas être dépassée. Les prises doivent être espacées d'au moins six heures.

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de tramadol/paracétamol. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8

comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol).

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

Le tramadol/paracétamol ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir rubrique 4.4). Si la nature ou la sévérité de la maladie imposent un traitement répété ou un traitement prolongé, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (avec des pauses thérapeutiques si possibles) pour vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés (jusqu'à l'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 du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'allongement de l'intervalle posologique sera évalué avec précaution en fonction des besoins du patient.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, l'élimination du tramadol est retardée. Chez ces patients, l'allongement de l'intervalle posologique sera évalué avec précaution en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.4).

Le tramadol/paracétamol ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère en raison de la présence de paracétamol (voir rubrique 4.3).

Objectifs du traitement et arrêt

Avant l'initiation d'un traitement par tramadol/paracétamol, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et l'objectif du traitement, et un plan pour la fin du traitement, doit être définie 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.

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec une quantité suffisante de liquide. Ils ne doivent pas être fractionnés, ni mâchés.

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 médicaments hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les médicaments psychotropes.

- Le tramadol/paracétamol ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les IMAO (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

<u>Mises en garde</u>

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la dose maximale de 8 comprimés de tramadol/paracétamol ne doit pas être dépassée. Afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du chlorhydrate de tramadol sans avis du médecin.

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

- Le tramadol/paracétamol n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10 ml/min).

- Le tramadol/paracétamol 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, il convient de discuter soigneusement d'un allongement de l'intervalle posologique.

- Le tramadol/paracétamol 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. En effet, bien qu’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 du tramadol ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil épileptogène, en particulier inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par tramadol/paracétamol qu’en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.

• L’administration concomitante de morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n’est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

• Troubles respiratoires liés au sommeil : les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l’apnée centrale du sommeil (ACS) et l’hypoxémie liée au sommeil. 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 sévérité des symptômes. Le retrait des médicaments sérotoninergiques procure 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/Éthiopien	29 %

Afro-américain	de 3,4 % à 6,5 %
Asiatique	de 1,2 % à 2 %
Caucasien	de 3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	de 1 % à 2 %

- Utilisation postopératoire chez les enfants : la littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre du traitement de l'apnée obstructive du sommeil, ayant mené à des événements indésirables rares mais pouvant engager le pronostic vital. L'administration de tramadol à des enfants pour le soulagement de douleurs postopératoires doit être sujette à la plus grande prudence et doit s'accompagner d'une étroite surveillance des symptômes en lien avec la toxicité des opiacés, notamment la dépression respiratoire.
- Enfants présentant une fonction respiratoire altérée : l'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants présentant une fonction respiratoire altérée, notamment en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatismes ou d'interventions chirurgicales lourdes. 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 glucocorticoïdes. Les symptômes d'insuffisance surrénalienne aiguë ou chronique peuvent inclure, par exemple, douleurs abdominales sévères, nausées et vomissements, pression artérielle basse, fatigue extrême, appétit diminué 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 du 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 entrainer un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO augmente chez les patients avec un historique personnel ou familial (parents ou frères et soeurs) de trouble de la consommation de substance (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs ou les patients avec des antécédents d'autres troubles mentaux (ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'initiation du traitement par 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 faire être surveillés pour déceler les signes de comportement d'addiction de médicaments (ex.. demandes de renouvellement prématurées). 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

Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante de tramadol/paracétamol et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas envisageables. Si la décision de prescrire le 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).

Le tramadol/paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, chez les patients présentant des dysfonctionnements des voies biliaires, un état de choc, ayant une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

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

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux survenant lors d'un sevrage aux opiacés, pourraient survenir même aux doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée (voir rubrique 4.8). Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement par TRAMADOL/PARACETAMOL TEVA, il peut être conseillé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage, surtout après de longues périodes de traitement. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (voir 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 nouvelles données complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire 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 d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel, voire coma.

IMAO sélectifs A

Par extrapolation à partir des IMAO non-sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, hyperhidrose, tremblements, état confusionnel, voire coma.

IMAO sélectifs B

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

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 2 semaines avant la mise en route d'un traitement par du tramadol.

Associations déconseillées

Alcool

Majoration par l'alcool de 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 de tramadol.

Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en compte

- 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 médicaments 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 morphiniques (y compris les médicaments 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), gabapentinoïdes, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide et baclofène.

  Ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des sédatifs tels que les benzodiazépines ou les 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 posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

- L'utilisation concomitante de tramadol/paracétamol 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 régulièrement en cas d'administration concomitante de tramadol/paracétamol et de 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 traités pour 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 due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le tramadol/paracétamol étant une association fixe de principes actifs 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 pour la reproduction.

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité foetale/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 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 entrainer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né, résultat d'une accoutumance.

Allaitement

Le tramadol/paracétamol étant une association fixe de principes actifs contenant du tramadol, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement ou, à défaut, 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 en quantités non cliniquement significatives.

Données concernant le tramadol :

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg, de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3 % de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

Fertilité

La surveillance post-commercialisation n'a pas mis en évidence d'effet du tramadol sur la fertilité.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet du tramadol sur la fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été menée 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 une sensation de vertiges, qui peuvent être exacerbées par l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central. En cas de survenue de ces symptômes, le patient ne doit pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Dans 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)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Affections psychiatriques		état confusionnel, altération de l'humeur, anxiété, nervosité, h
Affections du système nerveux	vertiges, somnolence	céphalées, tremblements
Affections oculaires		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Affections cardiaques		
Affections vasculaires		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		

Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, do
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose, prurit
Affections du rein et des voies urinaires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Investigations		
Caractéristiques socio-environnementales		

Description des effets indésirables sélectionnés

Dépendance aux médicaments

L'administration répétée du 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).

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

Tramadol

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.

- Depuis la commercialisation, les données du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier, une diminution du taux de prothrombine.

- Rarement (? 1/10 000 à 1/1 000) : réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.

- Rarement (? 1/10 000 à 1/1 000) : modification de l'appétit, faiblesse musculaire, et dépression respiratoire.

- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la sensibilité individuelle et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement humeur euphorique, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple, capacité décisionnelle, troubles comportementaux, troubles de la perception).

- L'aggravation d'un asthme a été rapportée bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.

- Des symptômes de syndrome de sevrage médicamenteux, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés peuvent survenir, tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes de sevrage ont été rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC.

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : fréquence indéterminée : hoquet.

- Syndrome sérotoninergique (fréquence indéterminée).

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 de co-administration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le taux de prothrombine n'a pas été modifié.

- 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 était utilisé en monothérapie ou avec un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque et sous traitement à long terme (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Le tramadol/paracétamol est une association fixe de principes actifs. Au cours d'un surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux principes actifs.

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 d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et de dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. Un syndrome sérotoninergique a également été rapporté.

Symptômes liés au surdosage en paracétamol

L'intoxication est particulièrement à craindre chez les jeunes enfants. Au cours des 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. Lors de cas de surdosage massif, 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 7,5-10 g ou plus de paracétamol. Un excès de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque que le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourrait se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu spécialisé.

- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.

- Avant de commencer le traitement, un prélèvement de sang doit être réalisé dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser les tests hépatiques.

- 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 (patient 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 doivent être traitées par du diazépam.

- Le tramadol est très faiblement éliminé par hémodialyse ou par hémofiltration. Le traitement de l'intoxication aiguë par tramadol/paracétamol par hémodialyse ou hémofitration seule n'est pas approprié à une détoxification.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage par le paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces cliniquement significatifs, les patients doivent être transférés en urgence à l'hôpital et placés sous surveillance médicale. 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 ou chez un enfant ayant ingéré une dose ? 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 de survenue d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage au paracétamol).
L'administration de méthionine par voie orale ou de N-acétylcystéine IV (NAC), qui peut avoir un effet bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut s'avérer nécessaire. L'administration intraveineuse de NAC est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la N-acétylcystéine doit être administrée même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et doit être continuée pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la N-acétylcystéine doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté. Des mesures permettant le maintien des fonctions

vitales doivent être mises en œuvre.

Indépendamment de 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres opioïdes : Tramadol en association, code ATC : N02AJ13.

Analgésique

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques ?, ? et ?, avec une affinité plus élevée pour les récepteurs ?. En outre, 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. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus modifiée. Les effets sur le système cardiovasculaire sont généralement peu marqués. La puissance du tramadol serait de 1/10 à 1/6 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.

Le tramadol/paracétamol est un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS et doit être considéré comme tel par le 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 4,2 ?g/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes $t_{1/2}$ sont de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de tramadol/paracétamol, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque principe actif n'a été observée par rapport aux paramètres observés après administration de chacun des principes actifs utilisés seuls.

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 administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90 %.

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

l’administration concomitante de tramadol.

L’administration orale de tramadol/paracétamol avec les aliments n’a pas d’effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques et le taux d’absorption du tramadol ou du paracétamol ; ainsi, le tramadol/paracétamol peut être administré indépendamment des repas.

Distribution

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_{d.?}$ = 203 ± 40 litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l’ordre de 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus 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 est excrété dans les urines sous forme inchangée alors que 60 % de la dose est excrété sous forme de métabolites.

Le tramadol est métabolisé par O-déméthylation (catalysée par l’enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par N-déméthylation (catalysée par l’enzyme CYP3A) en métabolite M2. Le métabolite M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec l’acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d’élimination du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l’effet clinique n’est probablement pas modifiée lors d’administrations répétées. L’inhibition de l’un ou des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs.

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau du foie selon deux voies hépatiques majeures : la glycuroconjugaison 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 mercapturique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite 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 un peu 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-conjugués. Moins de 9 % du paracétamol est excrété inchangé dans les urines. En cas d’insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est augmentée.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Aucune étude préclinique spécifique n’a été réalisée sur l’association fixe (tramadol et paracétamol) pour évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou son éventuel effet sur la fertilité.

Aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé dans la descendance des rats traités par voie orale avec 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 maximale thérapeutique chez l'Homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale s'est traduite par une diminution du poids des fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entrainant 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 mutagénicité n'ont pas révélé de risque génotoxique potentiel du tramadol chez l'Homme.

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

Les études réalisées chez l'animal avec le tramadol révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une maternotoxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants ne sont pas modifiés. Le tramadol passe la barrière placentaire. La fertilité chez le mâle et la femelle n'a pas été modifiée.

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

Chez le rat et la souris, des études à long terme n'ont pas mis en évidence de risque cancérigène significatif aux doses non hépatotoxiques du paracétamol.

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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Kollicoate IR (polymère de poly(alcool vinylique)-macrogol), amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Opadry II beige 85F97409 : poly(alcool vinylique), 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

Plaquettes : 3 ans.

Flacons : 2 ans.

Flacon : 50 jours après 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

2, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 et 120 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
Flacon en PEHD avec fermeture en polypropylène de 10 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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 MARCHE

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 268 377 6 1 : 2 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 378 2 2 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 379 9 0 : 15 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 380 7 2 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 381 3 3 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 268 383 6 2 : 10 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 584 057 8 5 : 40 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 584 058 4 6 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 584 059 0 7 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 584 060 9 6 : 100 comprimés en flacon (PEHD)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. Prescription limitée à 12 semaines.