

## MENTIONS LEGALES LORS DU LANCEMENT

**TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé**

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de tramadol : 37,50 mg

Paracétamol : 325,00 mg.

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

## FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune pâle.

## DONNEES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

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

L'utilisation de TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

### Posologie et mode d'administration

#### Posologie

RESERVE A L'ADULTE et L'ADOLESCENT (à partir de 12 ans).

L'utilisation de TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamique »).

La dose devra être individuellement adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient.

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE. 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.

TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 possible) pour vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

#### Enfants :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé dans cette population.

#### Sujets âgés :

La posologie habituelle peut être utilisée bien qu'une augmentation de 17 % de la demi-vie d'élimination du tramadol ait été observée chez des sujets sains de plus de 75 ans après administration orale. Chez les patients de plus de 75 ans, un intervalle minimum de 6 heures entre deux prises est recommandé en raison de la présence de tramadol.

#### Insuffisance rénale :

En raison de la présence de tramadol, l'usage de TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).

En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 10 et 30 ml/min), l'intervalle entre les prises doit être de 12 heures. Le tramadol étant éliminé très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, une administration post-dialyse n'est généralement pas nécessaire pour maintenir l'analgésie.

#### Insuffisance hépatique :

TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3.). En cas d'insuffisance hépatique modérée, un allongement de l'intervalle entre deux prises doit être soigneusement envisagé (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### 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.

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité connue au tramadol, au paracétamol ou à l'un des excipients (voir rubrique « Liste des excipients ») de ce médicament.
- Intoxication aiguë par l'alcool, les médicaments hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les médicaments psychotropes.
- TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Epilepsie non contrôlée par un traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Mises en garde spéciales

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la dose maximale de 8 comprimés de TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE 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 tramadol sans avis du médecin.
- TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml/min).
- TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique « Contre-indications »). 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.
- TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE 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 principalement chez des patients prédisposés traités par tramadol et/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/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

#### Précautions d'emploi :

- TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, 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.
- A doses thérapeutiques, le tramadol peut entraîner des symptômes de sevrage. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés (voir rubrique « Effets indésirables »).
- Les symptômes de réaction de sevrage sont similaires à ceux survenant en cas de sevrage des morphiniques (voir rubrique « Effets indésirables »).
- 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.

## 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, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

#### **+ IMAO sélectifs A**

Par extrapolation à partir des IMAO non-sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

#### **+ IMAO sélectifs B**

Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, 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 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

+ Des cas isolés de syndrome sérotoninergique ayant un lien chronologique avec la prise de doses thérapeutiques de tramadol ont été rapportés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs de la recapture sélective de la sérotonine (IRSSs) et les triptans. Les signes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure : confusion, agitation, fièvre, sueur, ataxie, hyperréflexie, myoclonies et diarrhée.

#### **+ Autres dérivés morphiniques (y compris médicaments antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines, barbituriques.**

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

**+ Autres déprimeurs du système nerveux central, tels qu'autres dérivés morphiniques (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, médicaments antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène.**

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

+ En fonction des besoins cliniques, une évaluation du taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement en cas de co-administration de TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.

+ D'autres médicaments connus pour inhiber le CYP3A4, tels que le kétoconazole et l'érythromycine, peuvent inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite actif O-déméthylé. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

**+ Médicaments diminuant le seuil épileptogène, tels que bupropion, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques.**

L'utilisation concomitante du tramadol avec ces médicaments peut accroître le risque de convulsions. La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le métoclopramide ou la dompéridone et le taux d'absorption diminué par la cholestyramine.

+ Dans un nombre limité d'études, l'utilisation en pré ou post-opératoire de l'anti-émétique antagoniste des récepteurs 5HT3 (ondansetron) a nécessité l'augmentation des doses de tramadol chez les patients traités pour douleurs post-opératoires.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE 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 résultats des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du paracétamol utilisé aux doses recommandées.

- **Données concernant le tramadol**

Le chlorhydrate de tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi chez la femme enceinte.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire habituellement non cliniquement significatives. Une utilisation prolongée pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

### Allaitement

TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE étant une association fixe de principes actifs contenant du tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

- **Données concernant le paracétamol**

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel en quantités non cliniquement significatives. A ce jour, les données publiées ne contre-indiquent pas l'allaitement chez les femmes utilisant des médicaments contenant uniquement du paracétamol.

- **Données concernant le tramadol**

Le tramadol et ses métabolites sont retrouvés en faibles quantités dans le lait maternel. Lors de l'allaitement, environ 0,1 % de la dose administrée à la mère pourrait être ingéré par le nouveau-né. Le tramadol ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

## 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 ni utiliser de machines.

## 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.

### Troubles du système cardiovasculaire :

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ): hypertension, palpitations, tachycardie, arythmie.

#### Troubles du système nerveux central et périphérique :

- Très fréquents ( $\geq 1/10$ ): sensations vertigineuses, somnolence.
- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): céphalées, tremblements.
- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ): contractions musculaires involontaires, paresthésies, acouphènes.
- Rares ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ): ataxie, convulsions.

#### Troubles psychiatriques :

- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), troubles du sommeil.
- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ): dépression, hallucinations, cauchemars, amnésie.
- Rares ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ): dépendance médicamenteuse.

#### Surveillance post-commercialisation :

- Très rare ( $< 1/10000$ ): abus.

#### Troubles visuels :

- Rares ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ): vision floue.

#### Troubles du système respiratoire :

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ): dyspnée.

#### Troubles gastro-intestinaux :

- Très fréquents ( $\geq 1/10$ ): nausées.
- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences.
- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ): dysphagie, melaena.

#### Troubles du système hépato-biliaire :

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ): augmentation des transaminases hépatiques.

#### Troubles cutanés et annexes :

- Fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): sueurs, prurit.
- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ): réactions cutanées (par exemple, éruption cutanée, urticaire).

#### Troubles du système urinaire :

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ): albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

#### Corps entier :

- Peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ): frissons, bouffées de chaleur, douleurs thoraciques.

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

#### Tramadol :

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.
- Les données post-marketing du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier, une diminution du taux de prothrombine.
- Rarement ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) : réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.
- Rarement ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) : 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 une exaltation, occasionnellement une 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 sevrage, 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.

## Paracétamol :

Les effets indésirables du paracétamol sont rares, toutefois une hypersensibilité incluant un rash cutané 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 temps de prothrombine n'a pas été modifié.

## **Surdosage**

TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE 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 de 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.

### **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/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE par hémodialyse ou hémofiltration 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.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Tramadol en association, code ATC : N02AX52**

#### Analgésique

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\mu$ . 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 présentent pas d'effet dépressur 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.

TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE est un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS et doit être considéré comme tel par le prescripteur.

### 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 µg/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes  $t_{1/2}$  sont de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE, 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/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE, 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/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE 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, TRAMADOL/PARACETAMOL ACTAVIS FRANCE peut être administré indépendamment des repas.

#### Distribution

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ( $V_d\beta = 203 \pm 40$  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.

### **Métabolisme**

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.

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

### **Elimination**

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.

### **Données de sécurité préclinique**

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, entraînant une materno-toxicité moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg tramadol/paracétamol) n'ont pas entraîné de toxicité embryonnaire ou fœtale.

Les résultats des tests classiques de 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 modifiées. Le tramadol passe la barrière placentaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé avec le tramadol administré par voie orale jusqu'à des doses de 50 mg/kg chez le rat mâle et 75 mg/kg chez le rat femelle.

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 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.

### **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

#### **Liste des excipients**



**Noyau :**

Amidon prégélatinisé, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique (type A), cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

**Pelliculage :**

Opadry jaune 03K82345 (Hypromellose 6 cPs (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172).

**Incompatibilités**

Sans objet.

**Durée de conservation**

3 ans.

**Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

**Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 et 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) et sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**ACTAVIS GROUP PTC EHF**  
REYKJAVIKURVEGUR 76-78  
220 HAFNARFJORDUR  
ISLANDE

**EXPLOITANT**

**ACTAVIS FRANCE**  
Centre d'Affaires La Boursidière  
92357 Le Plessis Robinson Cedex

**NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 269 611-2 ou 34009 269 611 2 1 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).  
Prix : 3.27 €  
Remb. Sec. Soc. 65%  
Spécialité agréée aux coll.

**DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

27 mars 2013

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Mars 2013.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.