

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ACT TRAMADOL/ACET**

chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène

Comprimés

37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'acétaminophène

Analgésique à action centrale

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 6J5

Date de révision :
5 août 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 177262

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	47

PrACT TRAMADOL/ACET

Comprimés de chlorhydrate de tramadol et acétaminophène

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène	Hypromellose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, polyéthylène glycol, polysorbate 80, cellulose en poudre, amidon pré-gélatinisé, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

ACT TRAMADOL/ACET (chlorhydrate de tramadol/acétaminophène) est indiqué pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée ou moyennement sévère chez l'adulte.

Le chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'a pas été évalué de façon systématique pendant plus de 12 semaines dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Par conséquent, les médecins qui décident d'utiliser ACT TRAMADOL/ACET pendant des périodes prolongées devraient réévaluer de façon périodique l'utilité à long terme du médicament pour chaque patient.

ACT TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé pour la douleur mineure qui peut être soulagée adéquatement par des mesures moins extrêmes.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune différence générale concernant l'innocuité ou la pharmacocinétique n'a été notée entre les sujets de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes. Toutefois, la dose à utiliser chez un patient âgé doit être choisie avec soin, vu la fréquence plus élevée de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidité et de polypharmacie.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'ont pas été établies chez les enfants.

Par conséquent, ACT TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- ACT TRAMADOL/ACET ne doit pas être administré aux personnes qui ont déjà présenté une hypersensibilité au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à tout autre composant du produit. Pour obtenir la liste complète de ces ingrédients et composants, voir la section intitulée **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**;
- ACT TRAMADOL/ACET est contre-indiqué dans toutes les situations où les opioïdes sont à proscrire, y compris en cas d'intoxication aiguë par l'une des substances suivantes : alcool, hypnotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes. ACT TRAMADOL/ACET risque d'accentuer la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire dans de telles circonstances.
- L'utilisation d'ACT TRAMADOL/ACET en concomitance avec des inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours après l'arrêt de ce traitement) est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Crises convulsives

Des crises convulsives ont été rapportées chez des sujets recevant du tramadol à des doses comprises dans l'intervalle recommandé. Les cas signalés spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la gamme posologique recommandée. La coadministration de tramadol accroît le risque de crises convulsives chez les patients qui prennent les médicaments suivants :

- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS antidépresseurs ou anorexigènes) (voir **Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine**);
- antidépresseurs tricycliques et autres composés tricycliques (p. ex. cyclobenzaprine, prométhazine, etc.);
- autres opioïdes.

Le tramadol peut augmenter le risque de crises convulsives s'il est pris conjointement avec les médicaments suivants :

- inhibiteurs de la MAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**);
- neuroleptiques;
- autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

Le risque de convulsions peut aussi augmenter chez les personnes atteintes d'épilepsie ou ayant des antécédents de crises convulsives ou en présence d'un risque connu de crises convulsives (traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC). L'administration de naloxone en cas de surdosage de tramadol peut accroître le risque de convulsions.

Réactions anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactoïdes graves ou mortelles dans de rares cas ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Ces réactions peu fréquentes ont tendance à survenir après la première dose. D'autres réactions allergiques ont également été signalées : prurit, urticaire, bronchospasmes, angio-œdème, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent courir un risque accru et ne doivent donc pas prendre les comprimés ACT TRAMADOL/ACET (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abus, addiction et dépendance

Le tramadol comporte un risque de dépendance psychique et physique de type morphinique (μ -opioïde). Ce produit a été associé à un état de manque, à des conduites toxicophiles et à l'accoutumance. Des cas d'abus et de dépendance au tramadol ont été rapportés. Les comprimés ACT TRAMADOL/ACET ne doivent pas être utilisés chez les patients opiodépendants. Le tramadol peut faire réapparaître la dépendance physique chez une personne qui a déjà été dépendante ou qui utilise régulièrement d'autres opioïdes. Le traitement par ACT TRAMADOL/ACET est déconseillé aux patients qui sont toxicophiles, qui ont des antécédents de toxicomanie ou qui font un usage chronique d'opioïdes.

Une évaluation correcte du patient, le respect des bonnes pratiques de prescription, la réévaluation du traitement à intervalles réguliers, la délivrance conforme et l'entreposage correct sont des mesures utiles pour limiter l'abus des opioïdes.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger d'ACT TRAMADOL/ACET en vertu de l'annexe F. Les principales composantes de cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification d'ACT TRAMADOL/ACET (c.-à-d. l'annexe F du Règlement sur les aliments et drogues; absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) dans son matériel publicitaire et promotionnel.
- b) Ajout d'un énoncé approuvé suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel d'ACT TRAMADOL/ACET.

L'abus et l'addiction sont distincts et indépendants de la dépendance physique et de la tolérance. De plus, l'abus d'opioïdes peut survenir en l'absence d'addiction vraie et se caractérise par un mésusage à des fins non médicales, souvent en combinaison avec d'autres substances

psychoactives. La tolérance, ainsi que les dépendances psychique et psychologique, peuvent quant à elles se développer à la suite de l'administration répétée d'opioïdes et ne constituent pas en elles-mêmes la preuve d'un trouble addictif ou d'un abus.

Les préoccupations concernant l'abus, l'addiction et le détournement ne devraient pas empêcher une prise en charge adéquate de la douleur. Le développement d'une addiction aux analgésiques opioïdes chez les patients souffrant de douleur pris en charge de manière appropriée a été jugé rare. Cependant, il n'y a pas de données disponibles pour établir la réelle incidence de l'addiction chez les patients souffrant de douleur chronique.

Il est fortement recommandé de documenter rigoureusement les prescriptions, en notant la quantité, la fréquence et les demandes de renouvellement.

Symptômes de sevrage

Le retrait brutal du tramadol peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et (rarement) hallucinations. D'autres symptômes ont été notés plus rarement après l'arrêt chlorhydrate de tramadol/acétaminophène : attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement opioïde, que l'on arrêtera ensuite graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

Risque de surdosage

Les conséquences potentielles graves d'un surdosage par chlorhydrate de tramadol / acétaminophène consistent en une dépression du système nerveux central, une dépression respiratoire et le décès. Lors du traitement d'un surdosage d'ACT TRAMADOL/ACET, il faut avant tout maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général (voir **SURDOSAGE, Traitement du surdosage**).

Ne pas prescrire ACT TRAMADOL/ACET aux patients suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie.

ACT TRAMADOL/ACET ne doit pas être pris à des doses plus élevées que celles recommandées par le médecin. La prescription judicieuse du tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Chez les patients dépressifs ou suicidaires, il faudrait envisager l'utilisation d'analgésiques non narcotiques. Il faut mettre en garde les patients contre l'utilisation concomitante des produits à base de tramadol et de l'alcool en raison de leurs effets additifs potentiellement graves sur le SNC. À cause de ses effets dépresseurs surajoutés, le tramadol doit être prescrit avec prudence aux patients dont l'état médical nécessite l'administration concomitante de sédatifs, de tranquillisants, de myorelaxants, d'antidépresseurs ou d'autres médicaments dépresseurs du SNC. Les patients doivent être avisés des effets dépresseurs additifs de ces combinaisons.

Pression intracrânienne ou traumatisme crânien

ACT TRAMADOL/ACET doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont une pression intracrânienne élevée ou qui ont subi un traumatisme crânien, car les effets dépresseurs respiratoires des opioïdes : rétention de CO₂ et hausse secondaire de la pression du liquide céphalorachidien, peuvent être considérablement amplifiés chez ces patients. En outre, les altérations pupillaires (myosis) causées par le tramadol peuvent masquer l'existence, l'étendue ou l'évolution de la pathologie intracrânienne. Les cliniciens doivent également être à l'affût de toute réaction indésirable lorsqu'ils évaluent l'altération de l'état mental chez ces patients s'ils prennent ACT TRAMADOL/ACET (voir **Respiratoire, Dépression respiratoire**).

Respiratoire

Dépression respiratoire

ACT TRAMADOL/ACET doit être administré avec prudence chez les patients qui courent un risque de dépression respiratoire. Dans de tels cas, l'emploi d'analgésiques non opioïdes doit être envisagé. Lorsque des doses importantes de tramadol sont administrées conjointement à des anesthésiques ou de l'alcool, une dépression respiratoire peut en résulter. Une dépression respiratoire doit être traitée comme un surdosage. Si l'administration de naloxone s'avère nécessaire, la prudence est de rigueur, car la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir **Crises convulsives** et **SURDOSAGE**).

Réactions d'hypersensibilité

Réactions cutanées graves

Dans de rares cas, l'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves pouvant être fatales. Parmi ces dernières, on compte la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET). Il est important de reconnaître les premiers symptômes de ces réactions et deréagir promptement. Ces réactions peuvent survenir sans aucun prodrome et se manifester par une réaction cutanée grave. Il faut expliquer aux patients les signes d'une réaction cutanée grave. L'utilisation du médicament doit être cessée dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Interaction avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC)

ACT TRAMADOL/ACET doit être utilisé avec précaution et à posologie réduite chez les patients qui prennent des dépresseurs du SNC tels qu'alcool, opioïdes, anesthésiques, narcotiques, phénothiazines, tranquillisants ou hypnotiques sédatifs. Le tramadol accroît le risque de dépression du SNC et de dépression respiratoire chez ces patients.

On peut prévoir qu'ACT TRAMADOL/ACET aura des effets additifs quand il est utilisé conjointement avec de l'alcool, d'autres opioïdes ou des drogues illicites qui entraînent une dépression du système nerveux central.

Utilisation avec de l'alcool

ACT TRAMADOL/ACET ne doit pas être pris de façon concomitante avec la consommation

d'alcool. ACT TRAMADOL/ACET est déconseillé en présence d'une hépatopathie.

Utilisation chez les patients ambulatoires

Chlorhydrate de tramadol / acétaminophène peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite automobile et la manipulation de machines. Il faut mettre en garde le patient prenant ce médicament en conséquence.

Utilisation avec des inhibiteurs de la MAO

L'utilisation concomitante d'ACT TRAMADOL/ACET et d'inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Cette association a entraîné une surmortalité au cours des études chez l'animal. La coadministration de tramadol et d'IMAO accroît le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Crises convulsives** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et de syndrome sérotoninergique.

Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine

L'utilisation concomitante de tramadol et d'ISRS accroît le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Crises convulsives**) et de syndrome sérotoninergique. Lorsque la coadministration de tramadol et d'ISRS est indiquée, il faut surveiller le patient pour la survenue de crises convulsives et d'éventuels signes ou symptômes précoces du syndrome sérotoninergique, lesquels peuvent comprendre myoclonie, tremblements, surréflexivité, diaphorèse, fièvre, tachycardie, tachypnée et altération de l'état mental (agitation, excitation).

Gastro-intestinal

Affections abdominales aiguës

L'administration d'ACT TRAMADOL/ACET peut compliquer l'évaluation clinique des sujets présentant une affection abdominale aiguë.

Hépatique

L'administration de doses d'acétaminophène plus élevées que les doses recommandées comporte un risque d'atteinte hépatique, y compris un risque d'hépatotoxicité grave et de décès. La dose quotidienne maximale d'acétaminophène englobe toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (solution /gouttes orales, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.). Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée d'acétaminophène (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En cas de surdose soupçonnée d'acétaminophène, recommandez à vos patients de consulter immédiatement un médecin et de ne pas attendre la survenue des symptômes (voir **SURDOSAGE**).

Maladie hépatique

Le chlorhydrate de tramadol / acétaminophène n'a pas fait l'objet d'études chez les patients dont

la fonction hépatique était altérée; son emploi est donc déconseillé en présence d'une insuffisance hépatique grave.

Les facteurs de risque théoriques d'hépatotoxicité chez les patients atteints de maladie hépatique chronique comprennent un métabolisme ralenti de l'acétaminophène, une activité accrue du système enzymatique du cytochrome P450 ou l'épuisement des réserves en glutathion.

Utilisation avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène

Étant donné le potentiel hépatotoxique de l'acétaminophène à des doses dépassant la limite supérieure recommandée, ACT TRAMADOL/ACET ne doit pas être utilisé en association avec d'autres produits qui contiennent de l'acétaminophène.

Rénal

Maladie rénale

Le chlorhydrate de tramadol / acétaminophène n'a pas été évalué chez des patients dont la fonction rénale était altérée. L'expérience avec le tramadol indique qu'une dysfonction rénale réduit la vitesse et le degré d'élimination du tramadol et de son métabolite actif, M1. En présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, il est recommandé d'espacer les prises d'ACT TRAMADOL/ACET, pour éviter de dépasser deux comprimés toutes les 12 heures (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Carcinogène, mutagène et altération de la fécondité

Aucune étude animale ni expérience en laboratoire n'a été effectuée pour évaluer le pouvoir carcinogène ou mutagène et les effets sur la reproduction de l'association tramadol/acétaminophène.

Une étude de carcinogénicité chez la souris a mis en évidence une augmentation faible mais statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires et hépatiques, tumeurs fréquentes chez cette espèce, en particulier chez les souris âgées. Le médicament a été administré par voie orale à des doses ≤ 30 mg/kg (90 mg/m² ou la moitié de la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain [185 mg/m²]) pendant environ deux ans, bien que l'étude n'ait pas évalué la dose maximale tolérée. On ne croit pas que cette observation indique un risque chez l'être humain. Dans une étude sur le potentiel carcinogène chez le rat (doses orales ≤ 30 mg/kg [180 mg/m²], correspondant à la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain), aucune observation de ce genre n'a été relevée.

Le tramadol s'est révélé non mutagène dans les tests suivants : test d'Ames (activation microsomale) sur *Salmonella*, test sur des cellules de mammifères (CHO/HPRT), test sur lymphome murin (sans activation métabolique), essais de mutation létale dominante chez la souris, test d'aberrations chromosomiques chez le hamster chinois et tests du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris et de hamster chinois. Un faible potentiel mutagène a été observé en présence d'activation métabolique dans le test sur lymphome murin et le test du micronoyau chez le rat. Les données globales obtenues à partir de ces tests indiquent que le

tramadol n'expose pas les êtres humains à un risque génotoxique.

Le tramadol n'a pas altéré la capacité de reproduction quand il a été administré par gavage jusqu'à concurrence de 50 mg/kg (350 mg/m²) à des rats mâles et de 75 mg/kg (450 mg/m²) à des rates. Ces doses équivalent à 1,6 et 2,4 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain (185 mg/m²).

Aucun effet tératogène relié au médicament n'a été observé chez la progéniture des rates ayant reçu du tramadol et de l'acétaminophène par voie orale. L'association tramadol/acétaminophène s'est révélée embryotoxique et fœtotoxique chez le rat à une dose toxique pour la mère, soit 50 mg/kg de tramadol et 434 mg/kg d'acétaminophène (300 mg/m² et 2 604 mg/m², ou 1,6 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain [185 mg/m² et 1 591 mg/m²]), mais non tératogène à cette dose. Les effets embryotoxiques et fœtotoxiques se sont traduits par une réduction du poids des fœtus et une augmentation de côtes surnuméraires.

Le tramadol seul a été évalué dans le cadre d'études périnatales et postnatales chez le rat. Les ratons dont la mère avait reçu par gavage des doses \geq 50 mg/kg (300 mg/m² ou 1,6 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain) avaient un poids plus faible et leur survie a été réduite tôt durant la période de lactation à la dose de 80 mg/kg (480 mg/m² ou 2,6 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. ACT TRAMADOL/ACET ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient le risque possible pour le fœtus. Des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinatalité ont été signalés avec le chlorhydrate de tramadol en postcommercialisation.

ACT TRAMADOL/ACET ne doit pas être utilisé avant ou durant l'accouchement à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. L'innocuité pendant la grossesse n'a pas été établie. L'emploi prolongé durant la grossesse peut engendrer une dépendance physique et des symptômes de sevrage post-partum chez le nouveau-né (voir **Abus, addiction et dépendance**). Il a été démontré que le tramadol traverse le placenta. Le rapport moyen entre la concentration sérique de tramadol dans les veines ombilicales et les veines de la mère était de 0,83 chez 40 femmes qui ont reçu le tramadol durant l'accouchement.

On ignore l'effet du chlorhydrate de tramadol / acétaminophène, le cas échéant, sur la croissance, le développement et la maturation fonctionnelle de l'enfant.

Femmes qui allaitent :

ACT TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé comme prémédication pour une chirurgie obstétricale ni pour l'analgésie suivant l'accouchement chez les femmes qui allaitent parce que

son innocuité chez les nourrissons et les nouveau-nés n'a pas été étudiée.

L'élimination cumulative dans le lait maternel 16 heures après l'administration d'une dose unique de 100 mg de tramadol par voie i.v. était de 100 µg de tramadol (0,1 % de la dose chez la mère) et de 27 µg du métabolite M1.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de tramadol / acétaminophène n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, l'emploi du produit n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

En général, la dose doit être choisie avec soin, vu la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie parmi la population gériatrique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le chlorhydrate de tramadol / acétaminophène a été administré à 1 597 sujets durant la phase à double insu ou la phase d'extension en mode ouvert d'études sur la douleur chronique non cancéreuse. Dans ces études, 539 sujets avaient 65 ans ou plus. Les événements indésirables signalés le plus souvent touchaient le système nerveux central et l'appareil digestif. Ces événements sont couramment associés à d'autres médicaments possédant une activité agoniste opioïde.

Tableau 1.1 Événements indésirables apparus en cours de traitement chez au moins 2 % des patients présentant une douleur chronique^a et traités par le chlorhydrate de tramadol /acétaminophène, à une incidence supérieure à celle observée avec le placebo

Système Événement indésirable	Chlorhydrate de tramadol /acétaminophène, (N = 481) %	Placebo (N = 479) %
Organisme entier		
Fatigue	7	2
Bouffées de chaleur	2	0
Symptômes pseudo-grippaux	3	2
Affections cardiovasculaires		
Hypertension	3	1
Affections des systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	15	10
Étourdissements	11	4
Hypoesthésie	2	0
Affections gastro-intestinales		
Nausées	18	5
Constipation	16	5
Bouche sèche	8	1
Vomissements	5	1
Douleur abdominale	5	4
Diarrhée	5	3
Affections psychiatriques		
Somnolence	14	2
Insomnie	5	1
Anorexie	4	1
Nervosité	2	0
Affections de la peau et des annexes cutanées		
Prurit	6	1
Transpiration accrue	4	0
Éruption cutanée	3	1

^a dans des essais contrôlés par placebo d'une durée de trois mois

Incidence 1 % – Lien causal possible ou certain

Voici la liste des effets indésirables survenus en cours de traitement à une incidence d'au moins 1 % dans le cadre des 18 essais cliniques combinés sur la douleur aiguë et chronique réunissant

2 836 sujets exposés à l'association tramadol/acétaminophène.

Organisme entier :	asthénie, fatigue, bouffées de chaleur
Affections du SNP et du SNC :	étourdissements, céphalées, tremblement
Affections gastro-intestinales :	douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, nausées, vomissements
Affections psychiatriques :	anorexie, anxiété, confusion, euphorie, insomnie, nervosité, somnolence
Affections de la peau et des annexes cutanées :	prurit, éruption cutanée, transpiration accrue

Les événements indésirables survenus le plus fréquemment en cours de traitement (incidence $\geq 5\%$) étaient les suivants : nausées (14 %), étourdissements (10 %), somnolence (9 %), constipation (8 %), vomissements (5 %) et céphalées (5 %). Ces chiffres cadrent avec les données présentées au tableau 1.1.

Effets indésirables cliniquement pertinents apparus en cours de traitement à une incidence $\leq 1\%$

Voici la liste des effets indésirables cliniquement pertinents apparus à une incidence inférieure à 1 % au cours des essais cliniques sur l'association tramadol/acétaminophène.

Organisme entier :	douleur thoracique, frissons, syncope, syndrome de sevrage, réaction allergique
Affections cardiovasculaires :	hypertension, aggravation de l'hypertension, hypotension, œdème déclive
Affections des systèmes nerveux central et périphérique :	ataxie, convulsions, hypertonie, migraine, aggravation de la migraine, contractions musculaires involontaires, paresthésies, stupeur, vertige
Affections gastro-intestinales :	dysphagie, méléna, œdème de la langue
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	acouphènes
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque :	arythmies, palpitations, tachycardie
Affections hépatobiliaires :	anomalie de la fonction hépatique, élévation de l'ALAT, élévation de l'ASAT
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	perte de poids, hypoglycémie, hausse du taux de phosphatase alcaline, prise de poids
Affections musculosquelettiques :	arthralgie
Affections des plaquettes, du saignement et de la coagulation :	augmentation du temps de coagulation, purpura

Affections psychiatriques :	amnésie, dépersonnalisation, dépression, abus de drogues, labilité émotionnelle, hallucinations, impuissance, cauchemars, trouble de la pensée
Troubles de l'érythropoïèse :	anémie
Affections respiratoires :	dyspnée, bronchospasmes
Affections de la peau et des annexes cutanées :	dermatite, éruption érythémateuse
Affections urinaires :	albuminurie, dysurie, oligurie, rétention urinaire
Troubles de la vision :	vision anormale
Troubles leucocytaires et du SRE :	granulopénie et leucocytose

Autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés avec le chlorhydrate de tramadol dans le cadre d'essais cliniques ou de la pharmacovigilance

D'autres événements qui ont été signalés durant un traitement par des produits contenant du tramadol et pour lesquels un lien causal n'a pas été établi comprennent les suivants : vasodilatation, hypotension orthostatique, ischémie myocardique, œdème pulmonaire, réactions allergiques (anaphylaxie, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell), dysfonction cognitive, difficulté à se concentrer, dépression, tendances suicidaires, hépatite, insuffisance hépatique, détérioration de l'asthme et hémorragies digestives. Les anomalies des paramètres de laboratoire incluaient une hausse de la créatininémie et des taux d'enzymes hépatiques. Un syndrome sérotoninergique (altération de l'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma) a été rapporté avec le tramadol lorsqu'il a été utilisé avec d'autres agents sérotoninergiques comme des ISRS et des IMAO. Les rapports reçus dans le cadre du programme de pharmacovigilance portant sur l'utilisation de produits contenant du tramadol font état, dans de rares cas, de délirium, de myosis, de mydriase et de troubles de l'élocution et, dans de très rares cas, de perturbations des mouvements, comme la dyskinésie ou la dystonie.

Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients traités par tramadol, principalement chez ceux qui présentaient des facteurs de risque prédisposants, comme le diabète et l'insuffisance rénale, ou un âge avancé. La prudence s'impose lorsque tramadol est prescrit aux patients atteints de diabète. Une surveillance plus étroite de la glycémie pourrait être appropriée, comme par exemple au moment de l'instauration du traitement ou d'une augmentation de la dose.

Autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés avec l'acétaminophène dans le cadre d'essais cliniques ou de la pharmacovigilance

Les réactions allergiques (surtout des éruptions cutanées) ou d'hypersensibilité secondaires à l'emploi de l'acétaminophène sont rares et sont généralement maîtrisées par le retrait du médicament et, si nécessaire, par un traitement symptomatique. Plusieurs rapports indiqueraient

que l'acétaminophène peut causer une hypoprothrombinémie s'il est administré avec des substances apparentées à la warfarine. Dans d'autres études, le temps de Quick n'a pas été modifié.

ABUS, TOXICOMANIE ET DÉPENDANCE

Le tramadol peut engendrer une dépendance psychique et physique de type morphinique (μ -opioïde) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus, toxicomanie et dépendance**). La dépendance et l'abus, qui incluent des conduites toxicophiles et le recours à des moyens illégaux pour se procurer le médicament, ne se limitent pas aux sujets qui ont des antécédents d'opiodépendance. Le risque est plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus de substances psychoactives. Le tramadol est associé à un état de manque et à l'acquisition d'une tolérance.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sans danger d'ACT TRAMADOL/ACET en vertu de l'annexe F. Les principales composantes de cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification d'ACT TRAMADOL/ACET (c.-à-d. l'annexe F du Règlement sur les aliments et drogues; absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) dans son matériel publicitaire et promotionnel.
- b) Ajout d'un énoncé approuvé suivant le principe de juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel d'ACT TRAMADOL/ACET.

Symptômes de sevrage

Le retrait brutal du tramadol peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et (rarement) hallucinations. D'autres symptômes ont été notés plus rarement après l'arrêt de chlorhydrate de tramadol /acétaminophène: attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement opioïde que l'on arrêtera graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

D'après les études *in vitro*, il est peu probable que le tramadol inhibe le métabolisme d'autres médicaments transformés par le CYP3A4, lors d'une administration concomitante à des doses thérapeutiques. Le tramadol ne semble pas potentialiser son propre métabolisme chez l'être humain, les pics plasmatiques observés après l'administration de doses orales multiples étant plus élevés que les taux prévus d'après les données des doses uniques. Le tramadol induit

légèrement les voies de métabolisation de certains médicaments chez des espèces animales.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)

ACT TRAMADOL/ACET est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou en ayant pris au cours des 14 jours précédents (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Médicaments qui abaissent le seuil convulsif

Le tramadol peut augmenter le risque de convulsions associées aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), aux antidépresseurs tricycliques (ATC), aux antipsychotiques et à d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif. S'il est justifié sur le plan clinique d'associer le traitement par ACT TRAMADOL/ACET à un médicament qui affecte le système de neurotransmission sérotoninergique, il est conseillé que le patient fasse l'objet d'une observation attentive, en particulier au début du traitement et lors des augmentations de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Crises convulsives**).

Dépresseurs du SNC

L'administration concomitante du tramadol avec d'autres agents à action centrale, y compris l'alcool, les analgésiques à action centrale, les opioïdes et les psychotropes, peut potentialiser les effets dépressifs sur le SNC (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interaction avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC)**).

Carbamazépine

La carbamazépine peut réduire de façon significative l'effet analgésique du tramadol. Comme la carbamazépine accélère le métabolisme du tramadol et que le tramadol est associé à un risque de crises convulsives, l'administration concomitante d'ACT TRAMADOL/ACET et de carbamazépine est à éviter.

Quinidine

Le tramadol est métabolisé en M1 par le CYP2D6. Or, la quinidine étant un inhibiteur sélectif de cette isoenzyme, l'administration concomitante de quinidine et de tramadol entraîne une augmentation de la concentration de tramadol et une réduction de la concentration de M1. On ignore si ces observations ont des conséquences cliniques. Les études d'interactions *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que le tramadol n'influence aucunement le métabolisme de la quinidine.

Inhibiteurs du CYP2D6

Des études d'interactions médicamenteuses *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que la coadministration d'inhibiteurs du CYP2D6 comme la fluoxétine, la paroxétine et l'amitriptyline pourrait inhiber jusqu'à un certain point le métabolisme du tramadol.

Cimétidine

La coadministration de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène et de la cimétidine n'a pas été étudiée. L'emploi concomitant du tramadol et de la cimétidine ne modifie pas de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du tramadol. Il n'y a donc pas lieu d'adapter le schéma posologique d'ACT TRAMADOL/ACET.

Digoxine

De rares cas d'intoxication digitalique associée au tramadol ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

Coumariniques

L'analyse des données de pharmacovigilance relatives au tramadol et à l'acétaminophène en préparations séparées a révélé de rares altérations de l'effet de la warfarine, y compris une augmentation du temps de Quick.

Ces anomalies ont eu en général des conséquences cliniques négligeables avec ces préparations, mais on recommande l'évaluation périodique du temps de Quick lors de la prise concomitante d'ACT TRAMADOL/ACET et de substances apparentées à la warfarine.

Interactions médicament-aliment

Lorsque le chlorhydrate de tramadol a été administré avec des aliments, l'obtention du pic plasmatique a été retardée d'environ 35 minutes pour le tramadol et de presque 60 minutes pour l'acétaminophène. Cependant, ni la concentration plasmatique maximale ni le degré d'absorption du tramadol et de l'acétaminophène n'ont été modifiés. La portée clinique de cette différence n'a pas été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ACT TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur mineure qui est soulagée efficacement par des analgésiques moins puissants, lorsque le risque d'effets secondaires inhérent aux opioïdes n'est pas justifié en regard du bénéfice escompté.

Ne pas administrer ACT TRAMADOL/ACET conjointement avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène ou du tramadol.

ACT TRAMADOL/ACET peut se prendre sans tenir compte des repas.

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée d'ACT TRAMADOL/ACET.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Pour la prise en charge de la douleur, la dose recommandée d'ACT TRAMADOL/ACET est de un ou deux comprimés toutes les quatre à six heures, selon le besoin de soulagement de la douleur, sans dépasser huit comprimés par jour.

Au début du traitement par ACT TRAMADOL/ACET, il peut s'avérer avantageux chez certains patients de procéder à une période d'ajustement posologique s'étalant sur plusieurs jours, avec des augmentations de dose graduelles. Des études cliniques sur le tramadol, effectuées chez des patients présentant une douleur chronique d'intensité modérée à moyennement sévère, ont démontré que la tolérabilité du tramadol peut être améliorée lorsque celui-ci est instauré à une dose faible, augmentée par la suite de façon graduelle afin d'atteindre une dose qui puisse procurer un soulagement adéquat de la douleur.

Insuffisants rénaux

Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, il est recommandé d'allonger l'intervalle posologique d'ACT TRAMADOL/ACET (ne pas dépasser deux comprimés toutes les 12 heures).

Personnes âgées

Aucune différence générale en ce qui concerne l'innocuité et la pharmacocinétique n'a été notée entre les sujets de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes. Cependant, la dose doit être choisie avec précaution chez le sujet âgé à cause d'une fréquence plus élevée de dysfonction rénale, hépatique et cardiaque, de comorbidité, de polypharmacie et de la possibilité d'une plus grande sensibilité aux événements indésirables.

Patients pédiatriques

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser ACT TRAMADOL/ACET chez les patients de moins de 18 ans.

Prise en charge de patients ayant besoin de médicament de secours

Si le chlorhydrate de tramadol/acétaminophène est utilisé en tant que médicament de secours en concomitance avec des comprimés de tramadol à libération prolongée, la dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas dépasser 300 mg (huit comprimés). Les produits à base de fentanyl ne devraient pas être utilisés comme médicament de secours chez des patients prenant du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène.

Arrêt du traitement

Des symptômes de sevrage sont possibles si ACT TRAMADOL/ACET est interrompu abruptement et comprennent les suivants : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs,

nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et (rarement) hallucinations. Des attaques de panique, une anxiété sévère et des paresthésies ont également été rapportées lors de l'arrêt du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, quoique moins fréquemment. L'expérience clinique suggère qu'on peut éviter les symptômes de sevrage en réduisant graduellement la dose d'ACT TRAMADOL/ACET (voir **ABUS, ADDICTION ET DÉPENDANCE, Symptômes de sevrage**).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACT TRAMADOL/ACET (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) est un produit d'association. Le tableau clinique d'un surdosage peut comprendre les signes et les symptômes de toxicité du tramadol ou de l'acétaminophène ou des deux.

Tramadol

Les conséquences graves possibles du surdosage par le tramadol sont : dépression respiratoire, léthargie, coma, crises convulsives, arrêt cardiaque et mort. Des décès ont été enregistrés après la commercialisation en rapport avec un surdosage intentionnel ou accidentel. Les symptômes initiaux peuvent inclure une dépression respiratoire et/ou des crises convulsives. Dans le traitement d'un surdosage, il faut veiller surtout à maintenir une ventilation suffisante tout en instituant un traitement symptomatique général.

Acétaminophène

Les conséquences graves possibles du surdosage par l'acétaminophène sont une nécrose hépatique centrolobulaire menant à l'insuffisance hépatique et à la mort. Une nécrose tubulaire rénale, une hypoglycémie et des troubles de la coagulation peuvent également survenir. Les symptômes initiaux, observés dans un délai de 24 heures, sont : anorexie, nausées, vomissements, malaise, pâleur et diaphorèse. Les signes cliniques et biologiques d'hépatotoxicité peuvent mettre 48 à 72 heures à se manifester. Si un surdosage est soupçonné, consulter un service d'urgence immédiatement pour qu'un traitement soit instauré dans les plus brefs délais, même si aucun symptôme n'est apparent.

Traitement du surdosage

L'ingestion d'une surdose unique ou répétée d'ACT TRAMADOL/ACET peut occasionner un surdosage polymédicamenteux menaçant le pronostic vital; il est recommandé de consulter un centre antipoison.

Lors du traitement d'un surdosage d'ACT TRAMADOL/ACET, il faut avant tout maintenir une ventilation adéquate tout en appliquant un traitement de soutien général. Des mesures de soutien (incluant oxygène et vasopresseurs) doivent être prises au besoin face au choc circulatoire et à

l'œdème pulmonaire qui peuvent accompagner le surdosage. L'arrêt cardiaque ou les arythmies cardiaques peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation.

La naloxone neutralise certains symptômes (pas tous) mais accroît aussi le risque de crises convulsives. Chez les animaux, les convulsions provoquées par l'ingestion de doses toxiques de tramadol ont été supprimées par des barbituriques ou des benzodiazépines, mais la naloxone les a amplifiées. L'administration de naloxone n'a pas modifié le caractère léthal d'un surdosage chez la souris. À partir de l'expérience acquise avec le tramadol, l'hémodialyse serait inutile lors d'un surdosage, étant donné que moins de 7 % de la dose administrée est éliminée durant une séance de dialyse de quatre heures.

En cas de surdosage d'acétaminophène, suivre les recommandations habituelles.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Tramadol

Le tramadol est un analgésique opioïde synthétique à action centrale. Son mode d'action n'a pas été entièrement élucidé mais les tests sur les animaux indiquent qu'il reposerait sur au moins deux mécanismes complémentaires : la liaison de la substance mère et du métabolite M1 aux récepteurs opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'activité opioïde est attribuable à la faible affinité de la substance mère et à la plus forte affinité du métabolite *O*-déméthylé M1 pour les récepteurs. Dans les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol et une affinité pour les récepteurs opioïdes μ 200 fois plus élevée que le tramadol. L'analgésie produite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, antagoniste des opioïdes, dans plusieurs tests sur les animaux. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'être humain est fonction de la concentration plasmatique de chaque composé (voir **Pharmacocinétique**).

Dans les tests *in vitro*, le tramadol a inhibé le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, tout comme certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes pourraient contribuer indépendamment au profil analgésique global du tramadol.

Hormis son effet analgésique, le tramadol peut causer une pléiade de symptômes associés aux opioïdes (étourdissements, somnolence, nausées, constipation, transpiration, prurit). À l'opposé de la morphine, le tramadol ne semble pas causer de libération d'histamine. Aux doses thérapeutiques, le tramadol n'exerce aucun effet sur la fréquence cardiaque, la fonction ventriculaire gauche ou l'index cardiaque. On a observé des cas d'hypotension orthostatique.

Acétaminophène

L'acétaminophène est un analgésique non opioïde et non salicylé.

Association tramadol/acétaminophène

Lors de l'évaluation à partir d'un modèle animal standard, le tramadol et l'acétaminophène en association ont exercé un effet synergique, car la quantité de chaque médicament nécessaire pour obtenir un effet analgésique donné avec l'association était sensiblement moindre que si on avait affaire à des effets simplement additifs. Le tramadol atteint son pic d'activité en deux ou trois heures et a un effet analgésique prolongé, alors que l'acétaminophène agit rapidement et brièvement; l'association est donc beaucoup plus efficace que l'une ou l'autre des deux composantes prises séparément.

Pharmacocinétique

Le tramadol est administré sous forme racémique, les deux énantiomères tant du tramadol que du M1 se retrouvant dans la circulation. Les paramètres pharmacocinétiques du tramadol et de l'acétaminophène après administration d'un comprimé chlorhydrate de tramadol et acétaminophène sont présentés au tableau 1.2. Le tramadol est absorbé plus lentement et a une demi-vie plus longue que l'acétaminophène.

Tableau 1.2 Sommaire des paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm ÉT) des énantiomères (+) et (-) du tramadol et du métabolite M1, et de l'acétaminophène, après administration à des volontaires d'une dose orale unique sous forme d'un comprimé renfermant 37,5 mg de tramadol et 325 mg d'acétaminophène

Paramètre ^a	Tramadol(+)	Tramadol(-)	M1(+)	M1(-)	acétaminophène
C _{max} (ng/mL)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
t _{max} (h)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	0,9 (0,7)
CL/F (mL/min)	588 (226)	736 (244)	-	-	365 (84)
t _{1/2} (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

^a La C_{max} a été mesurée en g/ml dans le cas de l'acétaminophène

Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène administrée à des sujets volontaires a montré l'absence d'interactions médicamenteuses entre le tramadol et l'acétaminophène. Avec des doses orales répétées, cependant, la biodisponibilité du tramadol et du métabolite M1, à l'état d'équilibre, était plus faible après l'administration des comprimés combinés qu'après l'administration du tramadol seul. L'ASC a diminué de 14 % pour le tramadol(+), de 10,4 % pour le tramadol(-), de 11,9 %

pour le métabolite M1(+) et de 24,2 % pour le M1(-). La cause de cette réduction n'est pas claire. Après des doses uniques ou répétées de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène, la cinétique de l'acétaminophène ne diffère pas sensiblement de celle de l'acétaminophène seul.

Absorption

La biodisponibilité absolue du tramadol à partir des comprimés chlorhydrate de tramadol / acétaminophène n'a pas été déterminée. Le chlorhydrate de tramadol a une biodisponibilité absolue moyenne de l'ordre de 75 % après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg d'HCl de tramadol. Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale moyenne après la prise de deux comprimés chlorhydrate de tramadol / acétaminophène est approximativement de deux heures pour le tramadol racémique et de trois heures pour le M1 racémique.

Le pic plasmatique d'acétaminophène est obtenu en une heure et n'est pas influencé par la coadministration de tramadol. L'absorption de l'acétaminophène suivant l'administration orale de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène a lieu principalement dans l'intestin grêle.

Effets des aliments

La prise de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène avec des aliments a retardé l'obtention de la concentration plasmatique maximale de tramadol d'environ 35 minutes et celle de l'acétaminophène de presque 60 minutes. Cependant, ni la concentration plasmatique maximale ni le degré d'absorption n'ont été modifiés pour l'un ou l'autre. La portée clinique de cette différence est inconnue.

Distribution

Le volume de distribution du tramadol était de 2,6 litres/kg chez les sujets de sexe masculin et de 2,9 litres/kg chez les sujets de sexe féminin, après administration d'une dose de 100 mg par voie intraveineuse. La liaison du tramadol aux protéines plasmatiques humaines est de 20 % environ et semble être indépendante de la concentration jusqu'à concurrence de 10 g/ml. La saturation de la liaison aux protéines plasmatiques ne s'observe qu'à des concentrations en dehors de la gamme posologique utilisée en clinique.

L'acétaminophène semble diffuser dans la plupart des tissus de l'organisme, sauf dans le tissu adipeux. Son volume apparent de distribution avoisine 0,9 litre/kg. Une fraction relativement faible (environ 20 %) est liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Après administration orale, le tramadol est fortement métabolisé par plusieurs voies, dont le CYP2D6 et le CYP3A4, ainsi que par conjugaison de la substance mère et des métabolites.

Environ 30 % de la dose est éliminée dans l'urine sous forme inchangée, alors que 60 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites. Les voies métaboliques majeures semblent être la

N-déméthylation et la *O*-déméthylation ainsi que la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison dans le foie. Le métabolite M1 (*O*-déméthyltramadol) est pharmacologiquement actif dans les modèles animaux. La formation de M1 est tributaire du CYP2D6 et, de ce fait, est sensible à l'inhibition, ce qui peut influencer sur la réponse thérapeutique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Environ 7 % de la population affiche une activité réduite de l'isoenzyme CYP2D6. Ces sujets sont des « métaboliseurs lents » de la débrisoquine, du dextrométhorphan et des antidépresseurs tricycliques, entre autres. Selon une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur des données issues des études de phase I chez des sujets en santé, les concentrations de tramadol étaient approximativement 20 % plus élevées et les concentrations de M1 40 % plus faibles chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine et son métabolite la norfluoxétine, l'amitriptyline et la quinidine, inhibent le métabolisme du tramadol à divers degrés. On ne sait pas à quel point ces modifications influent sur l'efficacité et l'innocuité. La coadministration avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et des inhibiteurs de la MAO peut accroître le risque d'événements indésirables, y compris des crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et de syndrome sérotoninergique.

L'acétaminophène est métabolisé principalement dans le foie suivant une cinétique d'ordre 1; les trois principales voies métaboliques sont :

- a. la glucuroconjugaison
- b. la sulfoconjugaison
- c. l'oxydation par le système enzymatique du cytochrome P450 (oxydases à fonction multiple), menant à la formation d'un métabolite intermédiaire réactif, qui se conjugue au glutathion et est encore métabolisé par conjugaison avec la cystéine et l'acide mercapturique. La principale isoenzyme mise à contribution semble être le CYP2E1; le CYP1A2 et le CYP3A4 sont des voies métaboliques complémentaires.

Chez les adultes, la plus grande partie de l'acétaminophène se conjugue à l'acide glucuronique et, à un degré moindre, au sulfate. Ces métabolites dérivés du glucuronide, du sulfate et du glutathion sont dépourvus d'activité biologique. Chez les prématurés, les nouveau-nés et les nourrissons, le métabolite sulfoconjugué prédomine.

Élimination

Le tramadol est éliminé principalement par métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés essentiellement par les reins. Après administration de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène, la demi-vie plasmatique du tramadol racémique est d'environ cinq à six heures et celle du M1 racémique de sept heures. La demi-vie d'élimination plasmatique apparente du tramadol racémique a augmenté à sept à neuf heures après des administrations répétées de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène.

La demi-vie de l'acétaminophène est de deux à trois heures chez les adultes. Elle est un peu plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les sujets cirrhotiques. L'acétaminophène est éliminé principalement par formation d'un glucuroconjugué et d'un sulfoconjugué de façon proportionnelle à la dose. Moins de 9 % de la dose d'acétaminophène est éliminée sous forme intacte dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène chez les insuffisants rénaux n'a pas été étudiée. D'après les études sur le tramadol seul, l'élimination du tramadol et du métabolite M1 est réduite chez les sujets qui ont une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min; il est donc recommandé d'ajuster le schéma posologique pour cette population. La quantité totale de tramadol et de M1 éliminée au cours d'une période de dialyse de quatre heures est de moins de 7 % de la dose administrée, d'après les études sur le tramadol seul (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et la tolérabilité du chlorhydrate de tramadol / acétaminophène n'ont pas fait l'objet d'études chez des sujets présentant une dysfonction hépatique. Comme le tramadol et l'acétaminophène sont fortement métabolisés dans le foie, l'emploi d'ACT Tramadol/Acet n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Gériatrie

Une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur des données issues d'une étude clinique sur la douleur chronique et regroupant 55 sujets âgés de 65 à 75 ans et 19 sujets âgés de plus de 75 ans, tous traités par le chlorhydrate de tramadol / acétaminophène, n'a révélé aucune différence significative chez les personnes âgées ayant une fonction rénale et une fonction hépatique normales en ce qui concerne la pharmacocinétique du tramadol et de l'acétaminophène.

Sexe

La clairance du tramadol était 20 % plus élevée chez les sujets de sexe féminin que chez les sujets de sexe masculin dans quatre études de phase I sur chlorhydrate de tramadol / acétaminophène incluant 50 hommes et 34 femmes bien portants. On ignore la portée clinique de cette différence.

Pédiatrie

La pharmacocinétique du chlorhydrate de tramadol / acétaminophène n'a pas été étudiée chez les personnes de moins de 18 ans.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant hermétique entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et présentation :

Les comprimés ACT TRAMADOL/ACET combinent deux analgésiques à action centrale, le tramadol et l'acétaminophène.

Les comprimés ACT TRAMADOL/ACET sont jaune pâle, de forme ovale, biconvexes, pelliculés, marqués en creux avec l'inscription « I O3 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

Composition

Chaque comprimé ACT TRAMADOL/ACET contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène comme ingrédients actifs.

Chaque comprimé ACT TRAMADOL/ACET contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : hypromellose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, polyéthylène glycol, polysorbate 80, cellulose en poudre, amidon pré-gélifié, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Conditionnement

Les comprimés ACT TRAMADOL/ACET sont offerts en flacons HDPE de 100 et 500 comprimés et en bandes alvéolées de 10 comprimés (en boîtes de 60 comprimés).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

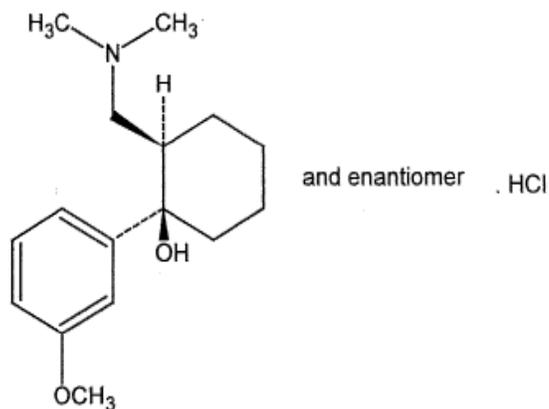
Nom propre : chlorhydrate de tramadol

Nom chimique : chlorhydrate de () *cis*-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol

Formule moléculaire : $C_{16}H_{26}ClNO_2$

Masse moléculaire : 299,8 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de tramadol est une poudre blanche, cristalline, dont le point de fusion est entre 180 et 184 °C.

Substance pharmaceutique

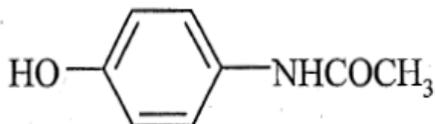
Nom propre : acétaminophène

Nom chimique : *N*-(4-hydroxyphényl)-acétamide

Formule moléculaire : C₈H₉NO₂

Masse moléculaire : 151.17 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'acétaminophène se présente sous forme d'une poudre blanche à blanc cassé, cristalline, dont le point de fusion est entre 168 et 172 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Comparative Bioavailability Studies:

- (i) Une étude à double insu, à répartition aléatoire, portant sur deux traitements administrés selon deux séquences et étalée sur deux périodes, avec inversion de traitement, visant à comparer la biodisponibilité des comprimés ACT TRAMADOL/ACET (tramadol 37,5 mg + acétaminophène 325 mg) avec celle des comprimés du produit de référence canadien, le Tramacet[®] (tramadol 37,5 mg + acétaminophène 325 mg, Janssen-Ortho Inc.), a été conduite auprès de 36 sujets adultes sains normaux en conditions de jeûne. Une synthèse des données comparatives de biodisponibilité est présentée dans le tableau ci-dessous.

Données comparatives de biodisponibilité pour les comprimés ACT TRAMADOL/ACET 37,5/325 mg p/r aux comprimés TramacetTM 37,5/325 mg

Chlorhydrate de tramadol (1 x 37,5 mg) À partir de valeurs mesurées non corrigées pour l'activité				
Moyenne géométrique par la méthode des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	ACT Tramadol / Acetaminophen *	Tramacet TM †	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % [#]
C _{max} (ng/mL)	167.06	157.21	106.27	100.72 - 112.13
AUC _T (ng.h/mL)	1518.53	1506.33	100.81	97.02 - 104.75
AUC ₁ (ng.h/mL)	1571.47	1560.09	NA	NA
T _{max} [§] (h)	2.00 (0.67-3.25)	2.00 (0.67-5.00)	NA	NA
T _{1/2} [€] (h)	7.10 (18.1)	7.17 (14.9)	NA	NA

Produit testé : Comprimés de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène à 37,5/32,5 mg (Actavis Pharma Company, Canada)

† Produit de référence canadien : TramacetTM (comprimés de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène à 37,5/32,5 mg), Janssen Ortho Inc. (Canada)

§ Exprimé en tant que valeur médiane (fourchette) seulement

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV)

Le calcul s'appuie sur l'estimation par la méthode des moindres carrés

Acétaminophène (1 x 325 mg) À partir de valeurs mesurées non corrigées pour l'activité				
Moyenne géométrique par la méthode des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	ACT Tramadol / Acetaminophen *	Tramacet™ †	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 90 % #
C _{max} (ng/mL)	3859.34	3681.66	104.83	97.75 - 112.42
AUC _T (ng.h/mL)	14495.43	14958.25	96.91	93.37 - 100.58
AUC _I (ng.h/mL)	15687.10	16118.72	NA	NA
T _{max} [§] (h)	1.17 (0.25-2.75)	1.42 (0.50-3.00)	NA	NA
T _{1/2} ^ε (h)	2.86 (24.1)	2.88 (24.6)	NA	NA

* Produit testé : Comprimés de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène à 37,5/32,5 mg (Actavis Pharma Company, Canada)

† Produit de référence canadien : Tramacet™ (comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène à 37,5/32,5 mg), Janssen Ortho Inc. (Canada)

§ Exprimé en tant que valeur médiane (fourchette) seulement

ε Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV)

Le calcul s'appuie sur l'estimation par la méthode des moindres carrés

Études à dose unique

Des études à double insu contrôlées par placebo et par comparateur actif, à groupes parallèles et à plan factoriel, ont été réalisées chez des patients ayant subi une chirurgie buccodentaire. Deux comprimés de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène ont apporté un plus grand soulagement de la douleur que le placebo et l'une ou l'autre des composantes administrées seules à la même dose. Le délai d'action analgésique du chlorhydrate de tramadol / acétaminophène a été plus court que celui du tramadol seul, soit de moins d'une heure. La durée de l'analgésie a été plus longue avec le chlorhydrate de tramadol / acétaminophène qu'avec l'acétaminophène seul. Le degré d'analgésie a été semblable à celui de l'ibuprofène, le comparateur. Dans une autre étude où les sujets ont reçu une dose unique de 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol avec 325 mg d'acétaminophène ou de 75 mg de chlorhydrate de tramadol avec 650 mg d'acétaminophène à la suite d'une chirurgie buccodentaire, la réponse, en fonction de la dose, était statistiquement significative comparativement au placebo.

Études sur le traitement de la douleur aiguë

L'étude **CAPSS-105** a évalué l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de tramadol / acétaminophène dans le traitement d'une poussée douloureuse d'arthrose au genou ou à la

hanche. Les 308 sujets randomisés ont été inclus dans la population en intention de traiter et dans la population évaluable en regard de l'innocuité. Parmi ces sujets, 197 ont reçu l'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène [37,5 mg de chlorhydrate de tramadol avec 325 mg d'acétaminophène (n = 102) ou 75 mg de chlorhydrate de tramadol avec 650 mg d'acétaminophène (n = 95)] et 111 ont reçu le placebo. Les deux groupes étaient similaires en ce qui concerne les paramètres démographiques comme le sexe et l'âge. La majorité des sujets ont désigné le genou (77,9 %) comme articulation ciblée. Après la dose initiale, les sujets ont pris un ou deux comprimés de l'association 37,5 mg/325 mg ou un placebo toutes les quatre ou six heures au besoin. Dans l'ensemble, l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène s'est révélée plus efficace que le placebo pour soulager la douleur d'une poussée d'arthrose. Au cours des jours 1 à 5, l'association a été significativement plus efficace que le placebo pour réduire le score quotidien moyen d'intensité de la douleur ($p < 0,001$) et pour augmenter le score quotidien moyen de soulagement de la douleur ($p < 0,001$).

L'étude **CAPSS-115** visait à comparer l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène et l'association acétaminophène-codéine pour la douleur postopératoire (après une chirurgie orthopédique ou abdominale). Cette étude randomisée comprenait 306 sujets, dont 98 ont reçu l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène, 99 le placebo et 109 l'association acétaminophène et phosphate de codéine (30 mg). Il n'y a aucune différence cliniquement significative entre les trois groupes pour ce qui est des paramètres démographiques et des caractéristiques de départ. L'association chlorhydrate de tramadol / acétaminophène a été statistiquement supérieure au placebo d'après les trois principaux critères d'efficacité pris en compte : TOTPAR [soulagement total de la douleur ($p = 0,004$)], SPID [somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur ($p = 0,015$)] et SPRID [somme des différences entre les scores de soulagement total de la douleur et somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur ($p = 0,005$)].

Études sur le traitement de la douleur chronique

Les comprimés de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'acétaminophène) ont été évalués lors de trois études contrôlées par placebo, menées auprès de 960 patients présentant une arthrose de la hanche et/ou du genou ou une lombalgie.

Chacune des études contrôlées par placebo a débuté par une période d'ajustement posologique d'une durée approximative de 10 jours, suivie d'une phase d'entretien selon un schéma posologique de un à deux comprimés (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'acétaminophène à 75 mg de chlorhydrate de tramadol/650 mg d'acétaminophène) toutes les quatre à six heures, sans dépasser le maximum de huit comprimés par jour. Dans chacune des trois études, la durée du traitement était de 90 jours et les doses quotidiennes moyennes de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène étaient comprises entre 4,1 et 4,2 comprimés.

Douleur arthrosique (CAPSS-114), lombalgie (TRP-CAN-1 et CAPSS-112)

Dans chacune des trois études, le critère d'évaluation primaire était l'intensité de la douleur à la fin de l'étude mesurée selon l'échelle visuelle analogique (EVA) pour la douleur (100 mm).

CAPSS-114

L'étude CAPSS-114 comprenait 306 sujets qui présentaient une arthrose symptomatique depuis au moins un an et qui continuaient à ressentir une douleur arthrosique d'intensité modérée ou plus ($\geq 50/100$ mm à l'échelle EVA), malgré un traitement par doses stables de célécoxib (≥ 200 mg/jour) ou de rofécoxib (25 mg/jour) sur une période d'au moins 2 semaines. Aucun médicament ou traitement antidouleur autre que le médicament à l'étude ou l'inhibiteur sélectif de la COX-2 n'était permis pendant l'étude. Les sujets traités par le chlorhydrate de tramadol / acétaminophène ont reçu en moyenne 155 mg de tramadol/1 346 mg d'acétaminophène au cours de l'étude.

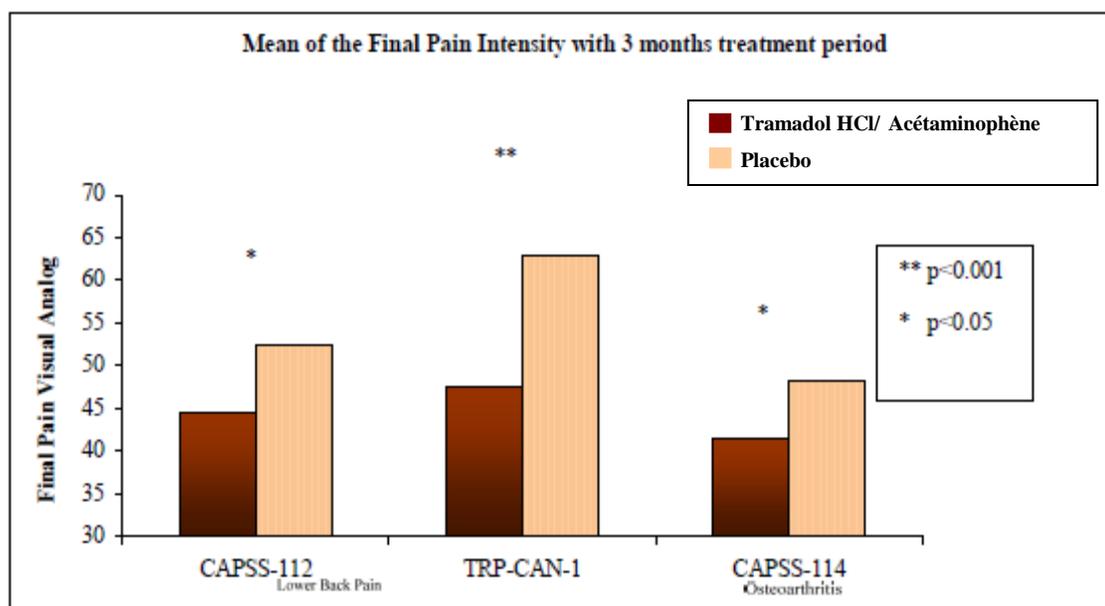
CAPSS-112 et TRP-CAN-1

Les études CAPSS-112 et TRP-CAN-1 ont été menées auprès de 654 patients présentant une lombalgie chronique dont l'intensité était assez importante pour avoir nécessité des médicaments quotidiens pendant les trois mois précédant l'étude et une douleur au moins modérée à l'échelle EVA (40/100 mm). Les doses quotidiennes moyennes de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène étaient respectivement de 159 mg de tramadol/1 391 mg d'acétaminophène dans l'étude CAPSS-112 et de 158 mg de tramadol/1 369 mg d'acétaminophène dans l'étude TRP-CAN-1.

N° de l'étude	Âge moyen (fourchette)	Critères d'évaluation primaires	Test	Comparateur
			Tramadol HCl / Acétaminophène	Placebo
PRI/TRP-CAN-1	55,7 (22-76)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (EVA 100 mm)	67,9 ± 14,95 47,4 ± 31,39	67,6 ± 15,53 62,9 ± 27,50
			Tramadol HCl / Acétaminophène p/r au placebo, $p < 0,001$	
CAPSS-112	57,5 (25-82)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (EVA 100 mm)	71,1 ± 14,54 44,4 ± 30,59	68,8 ± 14,87 52,3 ± 29,11
			Tramadol HCl / Acétaminophène p/r au placebo, $p = 0,015$	

N° de l'étude	Âge moyen (fourchette)	Critères d'évaluation primaires	Test	Comparateur
			Tramadol HCl / Acétaminophène	Placebo
CAPSS-114	49,6 (19-75)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (EVA 100 mm)	69,0 ± 12,52 41,5 ± 26,0	69,5 ± 13,17 48,3 ± 26,63
			Tramadol HCl / Acétaminophène p/r placebo, p = 0,025	

Les scores moyens d'intensité de la douleur à la fin d'une période de traitement de trois mois sont présentés dans la figure ci-dessous.



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol, ou chlorhydrate de 2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol], est un analgésique de synthèse à action centrale. Son action analgésique relèverait d'au moins deux mécanismes complémentaires : une activité agoniste au

niveau des récepteurs μ -opioïdes et une faible inhibition du recaptage des monoamines neuronales. Cette double activité est observée dans les études *in vitro* et les modèles non cliniques d'antinociception chez des animaux. Dans les études *in vitro*, la concentration d'inhibition de la fixation aux récepteurs μ -opioïdes natifs chez le rat était non loin de celle de l'inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine ($K_1 = 2,1$ et $\approx 1 \mu\text{M}$ respectivement). L'affinité du tramadol pour les récepteurs d'opioïdes recombinants ($K_1 = 17 \mu\text{M}$) était légèrement plus faible chez l'être humain que son affinité pour les récepteurs chez le rat. En plus de son effet analgésique, le tramadol peut occasionner une pléiade de symptômes associés aux opioïdes.

Le tramadol est efficace dans divers modèles standard d'analgésie : douleurs aiguës, toniques, chroniques et neuropathiques. Dans certaines de ces études, des antagonistes spécifiques ont été utilisés pour vérifier le mécanisme sous-tendant l'action antinociceptive du tramadol. La naloxone bloque complètement l'antinociception induite par la morphine, mais ne neutralise que partiellement l'action du tramadol dans la plupart des tests. Qui plus est, bien que l'action antinociceptive de la morphine ne soit pas influencée par la yohimbine (antagoniste 2-adrénergique) et la ritansérine (antisérotonine), chacun de ces antagonistes réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Ces études pharmacologiques suggèrent la participation des deux voies, opioïdurgique et monoaminergique à l'effet antinociceptif du tramadol.

Dans les études d'interactions médicamenteuses réalisées avec le tramadol, une augmentation substantielle de la toxicité a été observée après prétraitement à l'aide de la tranlylcypromine, inhibiteur de la MAO. L'effet antinociceptif du composé a été réduit par l'administration concomitante de barbituriques et d'atropine et quasi éliminé par la tranlylcypromine. La physostigmine a potentialisé l'effet antinociceptif d'une dose sous-maximale de tramadol. D'autres interactions médicamenteuses par induction enzymatique ou délogement des sites de liaison aux protéines étaient considérées comme peu probables, étant donné qu'on ne connaît aucune activité inductrice du tramadol sur les enzymes hépatiques et que sa liaison aux protéines est trop faible pour entraver de façon notable la fixation d'autres composés.

Acétaminophène

L'acétaminophène est aussi un analgésique à action centrale. On ne connaît pas précisément le site et le mode de son action, mais il semble qu'il agisse en élevant le seuil de la douleur. Son action analgésique découlerait de l'inhibition de la voie de l'oxyde nitrique médiée par divers récepteurs de neurotransmetteurs, dont les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et ceux de la substance P.

Association tramadol/acétaminophène

Certaines associations d'analgésiques dotés de modes d'action différents produisent soit un effet analgésique amplifié, soit des effets secondaires réduits. L'efficacité de combinaisons à rapport fixe de tramadol et d'acétaminophène (1:1 jusqu'à 1:1 600) a été évaluée au cours d'un test

standard d'antinociception chez la souris. L'association a exercé un effet antinociceptif synergique dans ce modèle, c'est-à-dire que la quantité de chaque médicament nécessaire pour obtenir un effet analgésique donné avec l'association était sensiblement moindre que si on avait affaire à des effets simplement additifs.

Pharmacocinétique

Tramadol

Le tramadol a été rapidement absorbé après administration orale chez la souris, le rat et le chien. Chez les chiens, la biodisponibilité absolue moyenne d'une dose orale unique de 20 mg/kg de tramadol (préparation en gélules Avicel) était de 81,8 %, le pic plasmatique étant obtenu en une heure environ. La distribution de la radioactivité dans les tissus a été rapide après administration par voie intraveineuse de tramadol radiomarqué au ¹⁴C à des rats; la concentration la plus élevée a été détectée dans le foie. Les taux de radioactivité dans le cerveau étaient semblables aux taux plasmatiques durant les deux heures suivant l'injection, ce qui démontre que le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations dans les reins, les poumons, la rate et le pancréas dépassaient les concentrations plasmatiques.

La principale voie métabolique était qualitativement similaire pour toutes les espèces étudiées : souris, rat, hamster, cobaye, lapin et humain, et mettait à contribution des réactions de phase I (*N*-déméthylation, *O*-déméthylation et 4-hydroxylation; huit métabolites) ainsi que des réactions de phase II (glucuroconjugaison et sulfoconjugaison; 13 métabolites). Le métabolite majeur (mono-*O*-déméthyltramadol ou M1) exerce une activité antinociceptive. Dans les études biochimiques, le mono-*O*-déméthyltramadol() et ses énantiomères affichaient chacun une plus grande affinité pour les récepteurs opioïdes et une inhibition plus faible du recaptage des monoamines que la substance mère correspondante.

Le tramadol a été éliminé essentiellement par voie rénale chez les espèces animales étudiées. Après administration orale, l'excrétion fécale avoisinait 13 % chez le rat et le chien, et 80 % des doses de tramadol marqué au ¹⁴C ont été éliminées dans l'urine 72 à 216 heures après l'administration. La fraction de tramadol inchangée éliminée dans l'urine est plus élevée chez l'être humain (environ 30 % de la dose) que chez les animaux (environ 1 %).

Le tramadol est un faible inducteur de l'activité éthoxycoumarine-dééthylase chez la souris et le chien.

Acétaminophène

L'acétaminophène est rapidement et largement absorbé dans le tractus intestinal après administration d'une dose par voie orale; l'absorption se fait par transport passif. Il semble se distribuer rapidement et uniformément dans la plupart des liquides organiques, sauf dans le tissu adipeux et le liquide céphalorachidien. La liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques chez l'être humain est minime dans des conditions normales; elle n'est augmentée que légèrement après un surdosage. Le taux de liaison de l'acétaminophène aux protéines

plasmatiques serait d'environ 27 % chez le rat et 11 % chez le hamster.

Chez la majorité des espèces, l'acétaminophène est métabolisé dans le foie selon trois voies distinctes : glucuroconjugaison, sulfoconjugaison et le système oxydase à fonction mixte du cytochrome P450 hépatique. La concentration de ces métabolites dans l'urine varie cependant quelque peu parmi les espèces. Néanmoins, à de faibles doses, la plus grande partie d'une dose orale d'acétaminophène est conjuguée à l'acide glucuronique et au sulfate chez toutes les espèces. Une fraction est métabolisée par oxydation via les isoenzymes du cytochrome P450 dans le foie pour former le métabolite alkylant réactif *N*-acétyl-para-benzoquinonimine, qui se conjugue au glutathion hépatique. Ce dérivé forme ensuite des conjugués avec la cystéine et l'acide mercapturique, qui sont éliminés dans l'urine.

Bien que le cytochrome P450 soit une voie métabolique mineure, son métabolite intermédiaire réactif jouerait un rôle important dans l'hépatotoxicité de l'acétaminophène, en particulier à fortes doses. Après l'administration de doses élevées et toxiques d'acétaminophène, les deux grandes voies métaboliques deviennent saturées, ce qui permet la formation d'une plus grande quantité de métabolite réactif, entraînant la déplétion des réserves de glutathion hépatique, d'où des effets hépatotoxiques découlant des interactions du métabolite réactif en excès avec les constituants cellulaires.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'association acétaminophène et chlorhydrate de tramadol a été évaluée chez le rat et le chien. Les résultats des trois études sont résumés ci-dessous.

Tableau 2.1 Études de toxicité aiguë – Sommaire

Espèce Souche Âge Poids	Nombre/sexe/groupe Durée	Voie d'administration	Excipient	Posologie (mg/kg)	Létalité	Résultats
Rat Crl:COBS® (WI) BR 7-8 semaines 161-220 g	5M ou 8M dose unique	orale (gavage)	HPMC solution aqueuse à 1 %	Tramadol : 150 APAP : 300 Tramadol-APAP : 150-300 Excipient témoin : HPMC à 1 % (9 ml/kg)	Pas de mortalité	Pas de mortalité, d'anomalies cliniques ni d'effets sur le poids liés au traitement
Rat Crl:CD® BR, VAF/Plus® 9 semaines M : 236,0-274,5 g F : 158,5-180,0 g	5 dose unique	orale (gavage)	Methocel à 0,5 %	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg) 2) Tramadol- APAP : 100-867 215-1864 275-2384 340-2948	0/5 M, 0/5 F 0/5 M, 0/5 F 1/5 M, 1/5 F 2/5 M, 4/5 F 3/5 M, 4/5 F	<u>100/867,1</u> : ↓activité, ↑salivation et écoulement nasal (M, F); ↓selles, ↓gain pondéral (M); fourrure teintée d'urine (F) <u>215/1864,0</u> : ↓activité, selles, ↑salivation, écoulement nasal, ↓respiration, fourrure teintée d'urine (M, F); ↓gain pondéral (M); réflexe de Straub (F) <u>275/2384,3</u> : ↓activité, ↓selles, ↑salivation, écoulement nasal, ↓respiration, fourrure teintée d'urine, réflexe de Straub, ↓gain pondéral (M, F) <u>340/2947,8</u> : ↓activité, ↓selles, ↑salivation, écoulement nasal, ↓respiration, fourrure teintée d'urine, réflexe de Straub, ↓gain pondéral (M, F) Liquide dans l'estomac, distension vésicale et coloration anormale des poumons chez certains rats moribonds avant le moment prévu pour la nécropsie
Chien beagle	2	orale (gavage)	Methocel à 0,5 %	1)Excipient témoin : Methocel	Pas de mortalité	<u>Excipient témoin</u> : ↑salivation (F) <u>15/130,1</u> : ↑salivation (F)

Espèce Souche Âge Poids	Nombre/sex/groupe Durée	Voie d'administration	Excipient	Posologie (mg/kg)	Létalité	Résultats
9-11 mois 8,74-13,14 kg	dose unique			à 0,5 % (2 ml/kg) 2) Tramadol- APAP : 15-130 20-173 40-347 60-520		<u>20/173,4</u> : ↑léchage, ↑salivation (M); ↓activité, tremblement fin, ↑vocalisation (F) <u>49/346,8</u> : ↓activité, ataxie, cyanose, ↑salivation, écoulement oculaire mucoïde/croûteux (M, F); tremblement fin, tremblement accusé (M); ↑vocalisation, œdème, conjonctive rouge, ptosis, consommation alimentaire (F) <u>60/520,2</u> : activité, ataxie, ↑ léchage, ↑vocalisation, cyanose, ↑salivation, œdème, conjonctive rouge, écoulement oculaire mucoïde/croûteux, dyspnée et tremblement accusé (M, F); ptosis, convulsions cloniques (M); ↑tonus musculaire, ↓consommation alimentaire (F)

APAP = acétaminophène; HPMC = hydroxypropylméthylcellulose; M = mâles; F = femelles; = ↑augmentation; ↓ = diminution

Toxicité chronique

La toxicité de doses multiples a été étudiée chez le rat et le chien. Le tableau ci-dessous résume les résultats des études de base sur la toxicité chronique.

Tableau 2.2 Études de toxicité chronique – Sommaire du protocole/Résultats

Espèce Souche Âge Poids	Nombre/groupe/ Durée/ Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat CrI CD [®] BR, VAF/Plus [®]	10 3 mois orale (gavage)	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg/jour) 2) Tramadol-APAP : 7,5-65 22,5-195 45-390 3) Tramadol : 45 4) APAP : 390	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, examen ophtalmologique, métabolisme des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, poids des organes, pathologie macroscopique, histopathologie	<u>Excipient témoin</u> : mortalité (4M) (attribuée à des erreurs d'administration); alopecie (M, F) <u>7,5/65</u> : alopecie (M, F); ↑poids du foie (M) <u>22,5/195</u> : mortalité (1M) de cause indéterminée; alopecie (M, F); ↑poids du foie (M); légère augmentation de la diurèse (F) <u>45/390</u> : alopecie, ↑salivation, légère augmentation de la diurèse (M, F); légère ↑kaliémie, légère ↓hématies, ↑VGM, CGMH, ↑poids du foie, légère ↓ALAT et ASAT et ↑ALP (F) <u>45</u> : alopecie, ↑salivation (M, F), ↓ALAT et ASAT et ALP (F) <u>390</u> : ↑salivation, légère ↑diurèse (M, F); ↑poids du foie (M); légère ↓hématies, ↑VGM, CGMH (M); alopecie, légère ↑kaliémie, légère ↓ALAT et ASAT et ↑ALP (F) Autres anomalies : (1) augmentation du poids des reins chez les mâles recevant l'APAP ou l'association tramadol-APAP; (2) réduction du poids des surrénales chez les mâles recevant le tramadol et/ou l'APAP.

ALP = phosphatase alcaline; ALAT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; ASAT = aspartate-aminotransférase; CGMH = concentration globulaire moyenne en hémoglobine; VGM = volume globulaire moyen. ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Tableau 2.2 Études de toxicité chronique – Sommaire du protocole/Résultats (suite)

Espèce Souche Âge Poids	Nombre/groupe/Durée/ Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Chien beagle	4 3 mois orale (gavage) dose quotidienne fractionnée en deux prises espacées d'environ 5,5 heures	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (1 ml/kg b.i.d.) 2) Tramadol-APAP : 7,5-65 22,5-195 3) Tramadol : 22,5 4) APAP : 195	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire approximative, ECG, examen ophtalmologique, examen physique, absorption des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, pathologie macroscopique, histopathologie, poids des organes	7,5/65 : dose sans effet indésirable observable 22,5/195 : un chien mâle a été sacrifié à l'état moribond au jour 32. activité, vomissements de couleur anormale, réduction ou absence de selles, coloration anormale de l'urine, fourrure teintée d'urine, ictère, sang occulte dans les urines, poids corporel au début de l'étude à cause d'une diminution de la consommation de nourriture, faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, VGM, réticulocytes et plaquettes, faible à modérée ALAT, ALP, GGT et bilirubinurie, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; tremblement fin, œdème (M); dos voûté, émaciation, ataxie, pâleur, bilirubine totale (F) 22,5 : poids corporel au début de l'étude à cause d'une diminution de la consommation de nourriture (M, F) 195 : poids au début de l'étude à cause d'une réduction de la consommation alimentaire, faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, VGM, réticulocytes et plaquettes, bilirubinurie, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; légère ALP, GGT et bilirubine totale (F)

^a Suite des résultats d'une étude de 4 semaines chez le chien

ALP = phosphatase alcaline; ALAT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; ASAT = aspartate-aminotransférase; VGM = volume globulaire moyen; Hb = Hémoglobine; GGT = -glutamyl transférase. ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Carcinogénicité

Tramadol

Deux études de carcinogénicité ont été réalisées : une étude de 24 mois chez la souris et une étude de 30 mois chez le rat. Les doses orales évaluées équivalaient à environ quatre fois la dose quotidienne thérapeutique chez l'être humain. Rien n'a indiqué que le tramadol serait carcinogène. Chez les souris, l'administration prolongée du tramadol à raison de 0, 7,5, 15 ou 30 mg/kg/jour n'a pas influencé la durée de vie ni favorisé la formation de tumeurs. On a noté une augmentation faible mais statistiquement significative de l'incidence de tumeurs normalement fréquentes chez les souris âgées. Aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé chez des rats recevant les mêmes doses pendant 30 mois.

Acétaminophène

Chez une souche de souris, l'acétaminophène a entraîné une incidence accrue de tumeurs multiples bénignes et malignes du foie à une dose extrêmement toxique (10 000 mg/kg dans l'alimentation); lorsqu'elle a été administrée à des souris d'une autre souche, dans deux autres études, une dose bien tolérée correspondant à environ la moitié de cette dose très toxique (6 000 mg/kg dans l'alimentation) n'a pas fait augmenter l'incidence de tumeurs. Chez certaines souches de rats, l'administration d'acétaminophène n'a pas semblé accroître l'incidence de tumeurs, alors que des nodules néoplasiques hépatiques ainsi que des papillomes et des carcinomes de la vessie ont été observés chez une autre souche. Vu les résultats variables des études animales, l'IARC (Agence internationale de recherche sur le cancer de l'OMS) a qualifié de non concluantes les données à l'appui d'un effet cancérigène de l'acétaminophène chez les animaux de laboratoire.

Mutagénicité

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol n'a affiché aucune activité mutagène dans le test d'Ames, le test sur les cellules CHO/HPRT et le test sur cellules de lymphome murin en l'absence d'activation métabolique. Un faible effet mutagène a été observé en présence d'activation métabolique dans le test sur lymphome murin, mais cet effet résultait d'un haut niveau de cytotoxicité provoquée. Les résultats des études *in vivo* (test du micronoyau chez la souris, le rat et le hamster) étaient négatifs. Un test cytogénétique sur des cellules de la moelle osseuse réalisé chez des hamsters s'est révélé négatif de même que l'essai de mutation létale dominante chez la souris.

Acétaminophène

Le potentiel mutagène et génotoxique de l'acétaminophène a été évalué sur plusieurs systèmes d'essai *in vivo* et *in vitro*. De nombreuses études ont montré que l'acétaminophène ne provoque pas de mutations chez *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli* en la présence ou en l'absence d'activation métabolique. L'acétaminophène n'a pas induit de mutations létales liées au sexe chez *Drosophila melanogaster* de sexe masculin.

On a décelé des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains *in vivo* et *in vitro*,

ainsi que la formation de micronoyaux dans une lignée de cellules rénales de rat et des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois. Des effets génotoxiques tels que cassures de brins d'ADN et **synthèse non** programmée d'ADN ont été signalés dans plusieurs autres systèmes cellulaires chez les mammifères et les rongeurs.

Études de reproduction

Tramadol

La toxicité potentielle du tramadol sur la reproduction a été évaluée dans une série de six études principales chez la souris, le rat et le lapin. Les résultats de ces études ont indiqué que le tramadol n'a aucun effet sur la fécondité des rats mâles ou femelles, même à des doses orales toxiques (jusqu'à concurrence de 50 mg/kg chez les mâles et de 75 mg/kg chez les femelles). Le tramadol n'a pas eu d'effets tératogènes chez la souris, le rat et le lapin à des doses respectives de 140, 80 et 300 mg/kg. Des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques, consistant en une légère baisse du poids des fœtus ou des modifications de la minéralisation osseuse, sont survenus à des doses de tramadol équivalant à 3 à 15 fois la dose maximale chez l'être humain, mais seulement en présence de toxicité maternelle. Les effets toxiques chez les mères incluaient une réduction du gain pondéral résultant d'une diminution de la consommation de nourriture.

Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, une toxicité maternelle a été observée chez les rates traitées par des doses de 8 mg/kg ou plus administrées par gavage. Les signes de toxicité comprenaient une réduction du gain pondéral et une baisse de la consommation alimentaire. Ces paramètres ont rebondi au cours de la lactation, ce qui suggère une certaine adaptation aux effets du médicament, bien que les rates traitées aient continué à accuser un retard d'accroissement pondéral par rapport aux témoins durant le reste de l'étude. À des doses 20 mg/kg, l'incidence de signes cliniques, p. ex. exophtalmie et dilatation des pupilles, était plus élevée; l'incidence d'alopécie a augmenté à partir de 40 mg/kg. La progéniture des rates recevant 50 mg/kg ou plus avaient un poids plus faible. À partir de 80 mg/kg, on a noté une réduction de la survie des petits vers le début de la lactation.

Acétaminophène

Les études animales ont indiqué que l'acétaminophène n'était pas tératogène chez la souris jusqu'à concurrence de 1 430 mg/kg/jour administrés dans les aliments et ne cause pas d'anomalies de croissance intra-utérine chez le rat Sprague-Dawley à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour aux jours 8 à 19 de la gestation. Des études sur des doses uniques chez le rat (1 000 mg/kg par voie orale au jour 21 de la gestation) et le mouton (20 mg/kg par injection i.m. au jour 125 de la gestation) ont montré que l'acétaminophène peut occasionner la fermeture prématurée du canal artériel. Une étude a démontré que l'administration orale de 500 mg/kg par jour pendant 70 jours à des rats mâles provoquait une baisse significative du poids des testicules. Une atrophie testiculaire a été notée dans une autre étude où environ 765 mg/kg/jour d'acétaminophène ont été administrés dans les aliments à des rats pendant 100 jours.

Association tramadol/acétaminophène

Une étude a été menée chez des rates pour évaluer le potentiel tératogène de l'association ou sa toxicité sur le développement quand elle était administrée par gavage aux jours 6 à 17 de la gestation. Le protocole et les résultats de cette étude sont résumés au tableau suivant.

Tableau 2.3 Étude de reproduction – Sommaire				
Espèce Souche Nombre par groupe	Voie d'administration/ Durée	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat CrI CD [®] BR, VAF/Plus [®] 28/groupe	orale (gavage) jours 6 à 17 de la gestation	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5 % (10 ml/kg/jour) 2) Tramadol- APAP : 10-87 25-217 50-434 3) Tramadol : 50	Poids maternel, consommation alimentaire, signes cliniques, autopsie, nombre de corps jaunes, d'implantations, de fœtus, de résorptions, pertes avant et après l'implantation, poids des fœtus, anomalies fœtales	<u>10/87</u> : ↓gain pondéral durant le traitement; ↑gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓consommation alimentaire durant le traitement <u>25/217</u> : ↑alopécie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓gain pondéral durant le traitement; ↑gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓consommation alimentaire durant le traitement <u>50/434</u> : ↑alopécie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓gain pondéral durant le traitement; ↑gain pondéral durant la période suivant l'administration; ↓consommation alimentaire durant le traitement; ↓poids des fœtus; ↑côtes surnuméraires (attribuée au stress de la mère, non au traitement) <u>50</u> : ↑alopécie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓gain de poids durant le traitement; ↑gain de poids durant la période suivant l'administration; ↓consommation alimentaire durant le traitement; ↓poids des fœtus Dose à laquelle aucun effet embryotoxique ou fœtotoxique n'a été observé avec l'association tramadol-APAP : 25-217 mg/kg/jour

APAP = acétaminophène; ↑= augmentation; ↓= diminution

Risque de dépendance

La possibilité de dépendance physique associée à l'emploi prolongé du tramadol a été évaluée dans le cadre de plusieurs études animales, y compris des études chez la souris, le rat et le singe. Un faible degré de tolérance antinociceptive au tramadol s'est instauré chez les souris, mais avec peu ou pas de signes de dépendance physique. Aucun signe de dépendance n'a été observé dans les études chez le rat. Toutefois, chez les chiens morphinodépendants, les symptômes de sevrage ont été soulagés par le tramadol. Dans les études chez les primates visant à évaluer le potentiel toxicomanogène et les propriétés de renforcement du tramadol, la possibilité que le médicament engendre une dépendance physique a été jugée faible.

RÉFÉRENCES

1. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A *et al.* A postmarketing surveillance program to monitor Ultram® (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence* 1999;57:7-22.
2. Paracetamol (acetaminophen) dans : IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC WHO 1990;50:307-332.
3. Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. School of Pharmacy, Temple University, Penn USA et Grünenthal GmbH, Aix-la-Chapelle, Allemagne, 1996;3:249-271.
4. The RWJ Pharmaceutical Research Institute. Technical Summary: Nonclinical pharmacology, toxicology, absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of tramadol/acetaminophen (APAP) combination product. *Drug Metabolism* 1999;1-270.
5. The RWJ Pharmaceutical Research Institute. Integrated Summary of Safety: Tramadol with Acetaminophen (RWJ-26898-002-AQ-22) for the treatment of moderate to moderately severe pain. *Clinical Research and Development*. Juillet 1999;113 :1-149.
6. The RWJ Pharmaceutical Research Institute. Integrated Summary of Effectiveness: Tramadol with acetaminophen (RWJ-26898-002-AQ-22) for the treatment of moderate to moderately severe pain. *Clinical Research and Development*. Juillet 1999;1-130.
7. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001;48(3):79-81.
8. Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic activity of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther* 2002;24(6):953-968.
9. Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on-study. *Clin Ther* 2002;24(2):282-297.
10. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(2):121-130.

11. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/Acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain. *Clin Ther* 2003;25(4):1123-1141.
12. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N *et al.* Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004;187:521-527.
13. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N, on behalf of the Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (ULTRACET) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(12):2454-2463.
14. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M, for the CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (ULTRACET) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31(1):150-156.
15. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Tramadol/ acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:374-380.
16. Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen (ULTRACET) tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthoped.* Dec 2005;34(12):592-597.
17. Monographie de produit de ^{Pr}Tramacet[®] (chlorhydrate de tramadol / acétaminophène), comprimés à 37,5 / 325 mg. Janssen-Ortho Inc. No de contrôle : 172006. Date de révision : 3 juin 2014

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ACT TRAMADOL/ACET** **comprimés de chlorhydrate de tramadol / acétaminophène**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ACT TRAMADOL/ACET et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de l'ACT TRAMADOL/ACET. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ACT TRAMADOL/ACET (chlorhydrate de tramadol / acétaminophène) est un analgésique, c'est-à-dire un médicament utilisé pour soulager la douleur. ACT TRAMADOL/ACET est prescrit pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée ou moyennement sévère. Votre médecin sait si ACT Tramadol/Acet est un bon choix dans votre cas.

Les effets de ce médicament :

Les comprimés ACT TRAMADOL/ACET contiennent deux analgésiques : du chlorhydrate de tramadol (analgésique opioïde) et de l'acétaminophène. Vous connaissez probablement l'acétaminophène (dont une marque est offerte sous le nom de **TYLENOL®**), qui agit rapidement contre la douleur. Le chlorhydrate de tramadol maintient le soulagement de la douleur pendant plusieurs heures. L'association des deux produits procure un soulagement à la fois rapide et durable de la douleur.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre ACT TRAMADOL/ACET si vous êtes allergique au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**). Appelez votre médecin immédiatement en cas de réaction allergique (p. ex. respiration sifflante, éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire) ou d'effets secondaires sévères ou inhabituels.

Vous ne devriez jamais prendre ACT TRAMADOL/ACET ni aucun autre produit contenant de l'acétaminophène en même temps qu'ACT TRAMADOL/ACET.

ACT TRAMADOL/ACET n'est pas indiqué pour la douleur mineure qui peut être soulagée par des analgésiques en vente libre.

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre ACT TRAMADOL/ACET.

L'emploi d'ACT TRAMADOL/ACET est déconseillé chez les femmes enceintes. On ne sait pas avec certitude les effets que ce

médicament peut avoir sur le fœtus.

ACT TRAMADOL/ACET n'est pas recommandé comme prémédication pour une chirurgie obstétricale ni pour l'analgésie après l'accouchement chez les femmes qui allaitent car son innocuité chez les nourrissons et les nouveau-nés n'a pas été étudiée.

Si vous avez déjà eu des crises convulsives, si vous présentez un état qui accroît le risque de convulsions (épilepsie, traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage alcoolique ou médicamenteux), si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), si vous présentez une infection du système nerveux central ou si vous recevez des antidépresseurs, ne prenez pas ce médicament avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Comme certains autres analgésiques, ACT TRAMADOL/ACET peut entraîner une dépendance. ACT TRAMADOL/ACET ne vous convient peut-être pas si vous avez déjà eu des problèmes de toxicomanie ou d'abus de substances. Si c'est le cas, dites-le à votre médecin et à votre pharmacien.

Les ingrédients médicinaux sont :

Les principes actifs d'ACT TRAMADOL/ACET sont le tramadol et l'acétaminophène, deux analgésiques à action centrale.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les ingrédients non médicinaux d'ACT TRAMADOL/ACET sont : hypromellose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, polyéthylène glycol, polysorbate 80, cellulose en poudre, amidon pré-gélifié, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

La forme posologique est :

Chaque comprimé ACT TRAMADOL/ACET contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre ACT TRAMADOL/ACET, ne manquez pas de le dire à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins,
- vous êtes atteint de diabète,
- vous avez plus de 65 ans,
- vous avez des problèmes abdominaux,
- vous avez subi un traumatisme crânien par le passé,
- vous souffrez d'alcoolisme chronique,
- vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse,
- vous allaitez,
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits de santé naturels, des médicaments délivrés sur ordonnance, des salicylates, d'autres médicaments pour la douleur ou la fièvre ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Ces renseignements aideront votre médecin à déterminer si ACT TRAMADOL/ACET vous convient et quels soins particuliers seront nécessaires durant le traitement.

ACT TRAMADOL/ACET peut entraîner une baisse du taux de sucre dans le sang. Les patients atteints de diabète pourraient devoir mesurer leur glycémie plus souvent. Discutez avec votre médecin de tout changement qui pourrait se manifester.

Si vous prévoyez une chirurgie ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin du fait que vous prenez ACT TRAMADOL/ACET.

Vous devrez prendre les précautions suivantes pendant votre traitement par ACT TRAMADOL/ACET :

Réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité)

L'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves pouvant s'étendre à la bouche, aux lèvres, au visage, aux mains, au tronc, aux bras et aux jambes. Ces réactions peuvent mettre la vie en danger.

Atteinte hépatique

Une atteinte hépatique peut survenir en cas d'administration d'une dose d'acétaminophène supérieure à la dose maximale recommandée. Suivez les instructions de votre médecin pour savoir combien d'acétaminophène vous pouvez prendre pendant la journée. L'acétaminophène peut se présenter sous forme de solutions ou gouttes orales, de sirop, de comprimés, de capsules, de suppositoires, de solution intraveineuse, etc. Pour calculer combien d'acétaminophène vous avez pris pendant la journée, lisez les étiquettes de tous les produits pour voir s'ils contiennent de l'acétaminophène. Prenez note de la quantité d'acétaminophène dans chaque dose et de ce que vous avez pris au cours d'une période de 24 heures. Si vous pensez avoir pris une surdose d'acétaminophène, consultez immédiatement un médecin. N'attendez pas l'apparition des symptômes (voir **Surdose**).

Alcool

Ne prenez pas les comprimés ACT TRAMADOL/ACET avec une boisson alcoolisée. Si vous consommez régulièrement de l'alcool ou avez des antécédents d'alcoolisme, dites-le à votre médecin.

Conduite automobile ou manipulation de machines

Abstenez-vous de conduire et de faire fonctionner des machines dangereuses tant que vous ne saurez pas si ACT TRAMADOL/ACET occasionne de la somnolence.

Autres médicaments

Ne prenez pas d'autres médicaments qui contiennent de l'acétaminophène (y compris des produits en vente libre contenant de l'acétaminophène) ou du tramadol durant votre traitement par les comprimés ACT TRAMADOL/ACET.

Certains médicaments, tels que tranquillisants, antidépresseurs, hypnotiques, somnifères, certains médicaments antiparkinsoniens et d'autres analgésiques, peuvent provoquer de graves réactions s'ils sont pris en même temps que les comprimés ACT TRAMADOL /ACET. Informez votre médecin et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments; ils vous diront

quoi faire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité des comprimés ACT TRAMADOL/ACET ou entraîner des effets secondaires ou des réactions médicamenteuses.

Les médicaments qui risquent d'interagir avec ACT TRAMADOL/ACET comprennent les suivants : fluoxétine, paroxétine, quinidine, amitriptyline, carbamazépine, inhibiteurs de la MAO, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, digoxine et anticoagulants ressemblant à la warfarine.

Si vous prenez d'autres médicaments, n'oubliez pas d'en informer votre médecin et votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adultes :

Vous pouvez prendre les comprimés ACT TRAMADOL/ACET avec ou sans aliments. Suivez les directives de votre médecin. Il est très important de ne pas dépasser le nombre de comprimés prescrit. Le schéma posologique habituel est de 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, selon les besoins. Votre médecin vous demandera peut-être de commencer le traitement à faible dose et d'augmenter graduellement le nombre de comprimés. **Toutefois, vous ne devez pas prendre plus de 8 comprimés par jour.** Une dépression respiratoire (respiration ralentie et peu profonde), des crises convulsives, une atteinte au foie, un coma, un arrêt cardiaque, voire la mort, sont possibles si vous dépassez ces recommandations. Une surdose importante peut entraîner une toxicité hépatique.

Les prises doivent parfois être plus espacées chez les personnes qui ont des problèmes rénaux. Si c'est votre cas, parlez-en à votre médecin.

Arrêt du traitement :

L'arrêt trop brusque d'ACT TRAMADOL/ACET peut causer des effets secondaires; votre médecin pourra vous recommander donc un retrait graduel sur plusieurs jours. Il est important de prendre les comprimés ACT TRAMADOL/ACET conformément à la prescription si vous voulez bénéficier pleinement du médicament.

Surdose :

En cas de surdosage accidentel : Contactez immédiatement un centre antipoison ou un médecin, même en l'absence de signes ou symptômes tels qu'une transpiration abondante, des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac ou une perte d'appétit.

Des signes et symptômes d'atteinte hépatique peuvent apparaître 1 à 2 jours après la prise d'une surdose d'ACT TRAMADOL/ACET.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Cependant, si c'est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. N'essayez pas de compenser la dose omise en doublant la dose suivante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La plupart des médicaments ont des effets secondaires, mais ceux-ci varient d'une personne à l'autre et certaines personnes n'en éprouvent que peu ou pas du tout. Les effets secondaires les plus fréquents d'ACT TRAMADOL/ACET sont : nausées, vomissements, constipation, mal de tête, étourdissements et somnolence. Si vous éprouvez des symptômes graves ou tout autre symptôme inhabituel, avisez-en immédiatement votre médecin.

Si vous ressentez des symptômes graves liés à une réaction allergique (p. ex. respiration sifflante, éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire), de la difficulté à respirer, de la léthargie ou une pâleur, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Des effets dus à la dépendance physique, à l'abus ou au sevrage ont été rarement signalés. Voir les symptômes de sevrage énumérés sous « Arrêt du traitement » dans ce dépliant.

La prise d'ACT TRAMADOL/ACET peut occasionner des résultats anormaux aux analyses de sang, y compris une baisse du taux de sucre dans le sang. Votre médecin décidera du moment propice pour effectuer une analyse de sang et interprétera les résultats.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptômes / effets	Consultez votre médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<i>Les effets secondaires suivants sont tous très rares :</i>			
Baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, sueurs			√
Réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse			√

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptômes / effets	Consultez votre médecin, un membre du personnel infirmier ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<i>Les effets secondaires suivants sont tous très rares :</i>			
épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : Toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, cloques et desquamation (peau qui pèle) de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, frissons, mal de tête, toux, courbatures, douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou urine foncée.			
Atteinte hépatique : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée. Douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit.		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ACT TRAMADOL/ACET, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés ACT TRAMADOL/ACET à température ambiante (15 à 30 °C).

Ne prenez pas les comprimés ACT TRAMADOL/ACET après la date limite d'utilisation. Retournez à la pharmacie tous les médicaments périmés.

Gardez ce produit, de même que tous vos médicaments, dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

**SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Actavis Pharma Company, au 1-866-254-6111.

Ce dépliant a été rédigé par :
Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Suite 400
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 6J5

Dernière révision : 5 août 2014